

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 210

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

BAFLAST, Delphin, Edvar,

Né le 27 Novembre 1926, à Sainte-Marie (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le 1963

**CONTRIBUTION
A
L'ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DES MYELOMES**

Président : Mr. J. BERNARD, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

BAFLAST, Delphin, Edvar,

Né le 27 Novembre 1926, à Sainte-Marie (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES MYELOMES

Président : Mr. J. BERNARD, Professeur.



DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41548803_0001

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.),
BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.),
DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.),
HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.),
OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS
(D.), QUENU (J.), RICHEL (C.), SENEQUE (J.), STROHL
(A.), TANON (L.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : Jean VERNE

2me ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.)
	(SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	

MM.

chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.)
Physiologie et pathologie obstétricale	(BARGETON (D.)
Physique médicale	(DOGNON (A.)
Radiologie médicale	(DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	N...
	CONTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
(Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin.....	LEGER (L.)
Cliniques (Hôtel-Dieu.....	PATÉL (J.)
chirurgicales (Pitié.....	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....	SICARD (A.)
(Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et	
orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique	
et réparatrice (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-	
vasculaire (Broussais).....	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-	
pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale	
(Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et	
syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants	
(Enfants-Malades).....	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	
(Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et	
de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	
(Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	
(Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système	
nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
(Broussais.....	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin.....	JUSTIN-BESANÇON (L.)

MM.

Cliniques médicales	(Cochin)	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
	(Lariboisière)	SEZE (S. de)
	(Pitié)	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie	(Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	(Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie	(Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique	(Salpêtrière)	GARCIN (R.)
	(Baudelocque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Foch(Suresnes))	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique	(Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique	(Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	(Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture	(Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale	(Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	(Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile	(Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	(Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	(Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	(Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale	(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique	(Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance	(Trousseau)	TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

MM.
Médecine..... (BOUR (H.)
(LHERMITTE (F.)
(PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.
Anatomie..... (CABROL (C.)
(COUINAUD (C.)
(GILLOT (C.)
(OLIVIER (G.)
(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
(Pr. s. ch.
(ABELANET (R.)
(BUSSER (F.)
Anatomie pathologique..... (CHOMETTE (G.)
(GUYGOU (Ch.), M. conf.
(NEZELOFF (Ch.)
(ORCEL (L.)
(PAILLAS (J.)
Anesthésiologie..... (KERN (E.)
(VOURC'H (G.)
(BARBIER (P.)
(CHRISTOL (D.)
Bactériologie..... (LE MINOR (L.)
(TOURNIER (P.)
(BAULIEU (Et.)
(M. conf.
(BOURILLON (R.)
(CARTIER (P.)
Biochimie médicale..... (DREYFUS (J.-Cl.)
(GONNARD (P.)
(KRUH (J.)
(JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education
physique et aux Sports..... PLAS (F.)
(BOIRON (M.)
(DENOIX (P.)
Carcinologie..... (MATHE (G.)
(SELIGMANN (M.)

MM.

Dermato-syphiligraphie.....	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.) (BESSIS (M.)
Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie.....	(COUJARD (R.), Pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANÇON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène.....	(BOYER (J.), Pr. s. ch. (BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses.....	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.), Pr.s.ch. (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie.....	PERTUISET (B.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.)
Obstétrique	(MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.) (BREGEAT (P.)
Ophthalmologie.....	(DUBOIS (A.) (SARAUX (H.) (JUDET (R.)
Orthopédie.....	(MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

M.

Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIEIRE (J.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.) Pathologie chirurgicale (GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.) Pathologie exotique (SCHNEIDER (J.) (BENHAMOU (J.-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.) Pathologie expérimentale (HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHT (G.) (AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.) Pathologie médicale (BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.)
---------------	--

mm.

Pathologie médicale	(COBLENTZ (B.)
	(CONTAMIN (F.)
	(COURY (C.)
	(ETIENNE (J.-P.)
	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR (R.)
	(WOLFROMM (R.)
	(JOSEPH (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
Pédiatrie-Puériculture	(MANDE (R.)
	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)
Pharmacologie	(BOISSIER (J.)
	(LECHAT (P.)
	(BARRES (G.)
	(DEJOURS (P.)
Physiologie	(DURAND (J.)
	(GIRARD, M. conf.
	(HUGELIN (A.)
	(SCHERRER (J.)
	(CHANTEUR (J.)
	(GOUGEROT (L.), M. conf.,
	(Pr. s. ch.
Physique médicale	(GREMY (F.), M. conf.
	(MILHAUD (G.)
	(PELLERIN (P.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.), M. conf.
	(KREIS (B.)
Pneumo-phtisiologie	(MEYER (A.)
	(RENAULT (P.)

MM.

Psychiatrie	PICHOT (P.) (DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) (CERNEA (P.)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.), (M. conf. agr. (GRELLET (M.) (CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.) (AUVERT (J.)
Urologie	(MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.) (ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale	(AMELINE (A.), Pr.s.ch. (VERNE (J.-M.) (PERRAULT (M.)
Clinique médicale	(RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE
ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)
Secrétaire principal..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur..... Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MA FEMME ET A NOS ENFANTS :

Catherine et Caroline

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Cancérologie médicale et sociale

J'exprime ma respectueuse
et profonde reconnaissance pour
l'honneur qu'il m'a fait en
acceptant la présidence de cette
thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R.M. MAY

Docteur en Médecine

Docteur ès Sciences

Professeur de Biologie animale

En reconnaissance pour le
bienveillant intérêt qu'il m'a
témoigné,

L'expression de ma défé-
rente admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Jean FUMERY

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Membre de la Société Française de Gastro-Entérologie

Ancien Médecin chef de l'Hôpital de Fontainebleau

En souvenir de huit mois
passés dans son service et de
l'enseignement que j'y ai reçu,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de mes respectueux hommages.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Jacques BEUZART

Ancien Chef de Clinique chirurgicale à la Faculté
Ancien Chirurgien-Assistant des Hôpitaux de Paris
Chirurgien du Centre hospitalier de Fontainebleau

En le remerciant pour
l'accueil qu'il m'a réservé
dans son service et pour l'en-
seignement qu'il m'a donné,

L'assurance de ma pro-
fonde et sincère reconnais-
sance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Pierre DEVIMEUX

Ancien Chef de Clinique chirurgicale à la Faculté
Ancien Chirurgien-Assistant des Hôpitaux de Paris
Chirurgien du Centre hospitalier de Fontainebleau

En témoignage de recon-
naissance pour son accueil, sa
patiente initiation à la prati-
que de la chirurgie et ses con-
seils pour l'élaboration de
cette thèse,

L'expression de ma res-
pectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ M. SELIGMANN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ BUHON

Mes plus vifs remerciements pour les renseignements qu'ils m'ont aimablement fournis.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR R. DUMAS

Biologiste du Centre Hospitalier
de Fontainebleau

Pour sa précieuse contribution à la réalisation de ce travail.

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

DES MYÉLOMES

INTRODUCTION

Le 20 Décembre 1961, nous recevions, dans le service de notre Maître le Docteur FUMERY, au Centre Hospitalier de Fontainebleau, un homme de 48 ans qui, à la suite d'un traumatisme du pied droit survenu quelques mois auparavant, accusait une douleur de la hanche et du membre inférieur du côté droit de type lombo-sciatique S1, douleur intolérable qui l'immobilisait au lit depuis. L'examen radiographique nous a montré des lésions hautement évocatrices de la maladie de Kahler, diagnostic qui a été confirmé par les explorations biologiques (Observation N° 12).

Ce début clinique insolite de la maladie nous a incité à reprendre l'étude du myélome multiple. Il nous est apparu alors que cette affection est beaucoup plus fréquente qu'il n'est classique de le dire, mais que, du fait de son polymorphisme clinique et biologique encore trop mal connu, le diagnostic n'en était pas fait bien souvent. Et aussi, que les syndromes connus sous le nom de myélome solitaire, myéломatose diffuse décalcifiante, myélome en nappe, leucoses à plasmocytes, maladie de Waldenström, et dysglobulinémie maligne hémorragipare semblaient cliniquement et biologiquement n'être que des formes différentes d'une même maladie dont le myélome multiple serait la manifestation la plus habituelle. C'est cette maladie de système, capable de donner des manifestations cliniques et biologiques si nombreuses, que nous désignons sous le terme de "myélome"

Contribuer à l'étude des éléments de diagnostic des myélomes et à établir l'unité clinique et biologique de leurs différentes manifestations, tel est le

but de notre travail. Nous nous sommes inspiré des données de la littérature et de l'étude de 13 observations : 11 observations du Centre Hospitalier de Fontainebleau entre le mois de Mars 1955 et le mois d'Octobre 1962, et 2 observations que nous devons à l'obligeance du Docteur GAUTHIER de l'Hôpital de Montargis.

H I S T O R I Q U E

L'expression "myélome" est née d'une analogie. C'est Von RUSTIZKY qui l'a employée le premier en 1869, dans le sens d'ailleurs précis de "myélomes multiples des os", à propos d'un de ses malades qui présentait une multiplicité de tumeurs squelettiques, et à cause de la ressemblance des coupes histologiques de ces lésions avec celles de la moelle osseuse.

Mais cette affection était déjà une entité clinique à laquelle on reconnaissait alors, outre de multiples lésions osseuses, une protéinurie d'un type particulier décrite par BENCE-JONES en 1848. Cependant, c'est Von KAHLER qui a eu le mérite de définir, en 1889, les caractères cliniques et évolutifs de la maladie, établissant les rapports qui existent entre la protéinurie de Bence-Jones et les myélomes multiples de Von Rustizky, décrivant, notamment à propos d'une observation, les douleurs thoraciques extrêmement vives avec leurs rémissions spontanées très prolongées ; les tuméfactions osseuses multiples (costales, scapulaires, humérales, ...), transitoires ; les fractures spontanées ; la protéinurie thermosoluble ; enfin, l'évolution vers la cachexie et la mort.

Tels étaient les symptômes du myélome multiple des os lorsqu'il a été appelé "Maladie de Kahler" au Congrès de Médecine Internationale de Naples en 1897, sur la proposition, semble-t-il, de BOZZOLO.

A cette première étape anatomo-clinique de l'étude des myélomes au cours de laquelle les auteurs ont essentiellement dégagé l'affection de celles des autres néoformations de la moelle osseuse - principalement de la sarcomatose multiple de la moelle osseuse - succède une deuxième étape d'étude histologique approfondie qui devait aboutir à une classification histologique des myélomes.

Voici les faits : Les histologistes se sont employés à déterminer la nature des cellules pathologiques qui constituent les nodules myélomateux et qui envahissent la moelle, d'abord en examinant des biopsies des lésions tumorales, puis, à partir de 1935, en établissant des myélogrammes, méthode qui s'est vite généralisée grâce à la pratique facile de la ponction sternale.

Les cellules des myélomes, après avoir été successivement assimilées aux leucocytes mononucléaires, à des myélocytes embryonnaires, aux érythroblastes, devaient trouver en quelque sorte leur unité histologique avec la découverte de plasmocytes dans le myélogramme, en 1921. Et le myélome est devenu une hémopathie maligne intéressant la lignée plasmocytaire.

Pourtant, il restait indéniable que, sur les lames, on trouvait bien souvent d'autres types cellulaires que des plasmocytes. Quelle explication fallait-il en donner ? C'est HISCHELD qui la fournit en imaginant qu'il pouvait exister des myélomes à formes cellulaires différentes, et, en 1910, il proposait une classification des myélomes en quatre types histologiques : myélomes à érythroblastes, myélomes à lymphocytes, myélomes à myélocytes et myélomes à plasmocytes.

Par ailleurs, tandis que VIGNARD et GALLAVARDIN faisaient une distinction entre endothéliome, lymphosarcome et myélome, OBERLING, en 1921, puis MARTIN et GUICHARD, en 1934, insistaient sur la parenté existant entre réticulosarcome et myélosar-

come comme dérivant d'une même cellule souche, l'hémohistioblaste. De plus, OBERLING, s'appuyant sur l'étude récente alors, du système réticulo-endothélial, affirmait que le sarcome d'Ewing, qui a pour origine les cellules du réticulum de la moëlle, avait un lien de parenté indiscutable avec le myélome, un ancêtre commun, l'hémohistioblaste.

Actuellement, la plupart des auteurs admettent, soit que toutes les formes cellulaires observées au cours des myélomes dérivent de la lignée plasmocytaire depuis son origine réticulaire et représentent des plasmocytes à divers stades de leur évolution, plus ou moins jeunes, plus ou moins dégénérés, plus ou moins hypertrophiés par leur sécrétion globulinique pathologique ; soit que, dans la majorité des myélomes, les cellules malignes sont des plasmocytes ou des cellules plasmocytaires, et, dans un petit nombre de cas, des cellules variées : lymphocytes, hémohistioblastes... Pour MARCHAL et DUHAMEL, les cellules myélomateuses doivent être considérées comme des plasmocyto-sarcomes. Aussi, divisent-ils les myélomes en quatre types schématiques :

- Réticulo-sarcomes à différenciation plasmocytaire,
- Myélomes à plasmoblastes (forme cellulaire jeune),
- Myélomes à plasmocytes (forme cellulaire adulte),
- Myélomes à cellules de Mott (plasmocytes dégénérés).

Pendant ce temps, tandis que l'apparition de la radiographie venait marquer une nouvelle étape dans l'étude de la maladie, les biologistes mettaient l'accent sur le syndrome humoral caractéristique du myélome : l'hyperglobulinémie décrite par ELLINGER. Ce syndrome fait l'objet des remarquables travaux de MAGNUS-LEVY, de HOPKINS et SAVOURY, de CARNOT et BENARD, de CAROLI et KAYSER, de LONGWORTH, de GUTMAN.

Tous ces travaux contribuèrent à élargir le cadre de la maladie de Kahler et à poser les jalons de nombreuses formes cliniques, radiologiques, histologiques et humorales. Du même coup, les troubles urinaires, sériques, radiologiques, pris isolément, perdaient leur caractère pathognomonique. Et l'on décrivit des myélomes sans albumosurie, sans hyperglobulinémie ou sans signes osseux radiologiques. C'est ainsi, en particulier, que WEINSENBACH et LIEVRE isolaient, en 1938, la "myéломatose diffuse décalcifiante".

Plus récemment, les progrès des techniques biochimiques, les récents développements de l'électrophorèse, de l'ultracentrifugation des protéines sériques et urinaires et des méthodes immuno-chimiques, en permettant d'analyser avec plus de précision l'hyperglobulinémie des myélomes, faisaient éclater définitivement les cadres jadis très étroits de l'affection et forçaient à lui rattacher de nombreuses formes atypiques ou des syndromes cliniques qui restaient auparavant inexpliqués : myélomes solitaires, formes à manifestations viscérales prépondérantes, maladie de Waldenström, dysglobulinémie maligne hémorragique, leucose à plasmocytes même.

Telle doit être la conception actuelle du myélome, affection très polymorphe certes, pouvant revêtir des aspects cliniques extrêmement variés, mais dont les examens paracliniques (radiographies, hémogramme, myélogramme, étude des protéines sériques et urinaires) contribuent, tant par leur groupement que par leur précision, à en faire porter le diagnostic avec une fréquence et une certitude de plus en plus grandes.

É T I O - P A T H O G É N I E

L'étiologie des myélomes reste, à l'heure actuelle, parfaitement inconnue, au même titre que celle des cancers. Ce rapprochement se justifie d'autant plus que, pendant longtemps, on a comparé l'évolution des myélomes à celle d'un cancer, c'est-à-dire se diffusant par métastases à partir d'une tumeur originelle ; métastases plus ou moins nombreuses, de même nature que la tumeur initiale, pouvant apparaître au bout d'un temps très variable après la découverte clinique de la tumeur primitive : tantôt après de nombreux mois, voire des années d'évolution ; tantôt, par contre, très rapidement. En fait, il arrive parfois, après la découverte, la cure chirurgicale et la stérilisation radiothérapique post-opératoire d'un plasmocytome solitaire - disons, par exemple, un plasmocytome du maxillaire inférieur -, que l'on voit l'état du malade s'aggraver très rapidement, de façon presque foudroyante et survenir l'exitus peu de temps après les premières manifestations cliniques ; ou bien que l'affection se généralise et il se constitue une maladie de Kahler typique dans les mois ou les années qui suivent l'intervention. Comme il peut arriver, après la cure chirurgicale de cancers localisés, que l'on assiste, impuissant, à la généralisation plus ou moins précoce du processus malin et à son évolution fatale inexorable. JACQUES (Thèse de Paris) rapporte l'histoire d'une malade chez laquelle on découvrit un plasmocytome solitaire de l'os maxillaire qui a été opéré et suivi d'application de radium ; dix-huit mois après, il est apparu d'autres localisations osseuses objectivées par la radiographie, ainsi que des douleurs ostéo-articulaires diffuses. Il rap-

porte aussi l'observation d'un homme de 44 ans, qui a été opéré d'une polypose nasale ; revu un an plus tard avec le même syndrome, on lui fait une opération de Caldwell-Luc qui extirpe de nombreux polypes du sinus. Un an après, même symptôme ; la masse tumorale est alors biopsiée et se révèle être un plasmocytome que l'on traite, cette fois, par télé-radium. Il n'y avait pas de protéine de Bence-Jones dans les urines ; mais, trois mois après, se développaient des ganglions cervicaux, de multiples foyers osseux, tandis que, dans les urines, apparaît la pseudo-albumine.

Qu'il soit question de cancer ou de myélome, on peut se demander s'il s'était agi véritablement de lésions solitaires, si la tumeur considérée, myélomateuse ou cancéreuse, n'était pas solitaire qu'en apparence, et si elle ne traduisait pas simplement la manifestation locale prédominante d'un processus général diffusé dans tout l'organisme.

Effectivement, de nombreux auteurs s'accordent pour considérer les myélomes comme une très particulière néoplasie du système réticulo-endothélial, à la fois nodulaire et disséminée, caractérisée par l'éclosion de foyers multiples indépendants, directement à partir du stroma, donc sans essaimage cellulaire par voie sanguine ou lymphatique, en divers points de l'organisme ou, plus exactement, partout où se trouvent les éléments cellulaires du dit système réticulo-endothélial, sous l'influence d'un facteur étiologique inconnu. Cette notion de néoplasie de système est encore plus valable lorsqu'on place le myélome dans le cadre général d'une "véritable maladie myélomateuse dont les frontières vont du plasmocytome solitaire à la leucose à plasmocytes, de la pathologie tumorale à la pathologie leucosique" (VERNANT).

Quoi qu'il en soit, un traumatisme est assez souvent retrouvé dans les antécédents immédiats du malade. La majorité des auteurs en font état. MARCHAL cite le cas d'une jeune fille de 16

ans qui a présenté une fracture de l'humérus et, deux mois après, un myélome solitaire du même os. LEBOUIC (Thèse de Paris) rapporte l'observation d'un malade qui, deux à trois mois après un choc portant sur la voûte crânienne, perçoit, à l'endroit précis du traumatisme, l'existence d'une dépression, laquelle va faire place, en plusieurs mois, à une tuméfaction qui atteindra la taille d'un pamplemousse ; la biopsie a montré qu'il s'agissait d'un plasmocytome. Nous-même décrivons plus loin l'histoire d'un de nos malades qui est entré dans la maladie par un traumatisme du pied droit, à la suite duquel il a ressenti des douleurs de la hanche et du membre inférieur droit du même côté, de type lombo-sciatique S1.

On a mentionné également, à l'origine de la maladie, les infections, les déséquilibres endocriniens, les ostéopathies préexistantes, en particulier maladie de Paget, ostéomyélites.

Au total, les différentes hypothèses sur l'étiologie des myélomes renferment certainement, les unes et les autres, une part de vérité pour ce qui concerne le mécanisme de développement de la maladie, mais n'éclairent en rien le *primum movens* de l'affection. L'hypothèse de la néoplasie de système nous paraît particulièrement séduisante pour expliquer le polymorphisme clinique, radiologique et biologique de cette affection.

Quant au traumatisme, son influence est indiscutable et, dans certains cas, la relation avec le processus morbide nous paraît frappant. Bien des auteurs admettent, avec MARCHAL, qu'il joue un rôle favorisant dans la genèse clinique de la maladie, mais ne saurait en constituer véritablement la cause. Il a l'avantage, en poussant le malade à consulter, d'amener à pratiquer une radiographie qui, dans la grande majorité des cas, permet de poser le diagnostic.

F R É Q U É N C E

Autrefois, lorsque l'on considérait la seule maladie de Kahler, il était classique de dire que c'était une affection rare. Maintenant que nous l'avons intégrée dans un cadre beaucoup plus vaste, nous savons que le "myélome multiple des os" est une affection d'observation courante, et la forme la plus fréquente des myélomes.

La maladie de Kahler a fait l'objet de très nombreuses publications mondiales en ces dernières années. Nous n'insisterons pas davantage sur sa fréquence. Nous remarquerons seulement que, dans nos 13 observations, nous trouvons 11 cas de maladie de Kahler pour 1 cas de "myélomatose diffuse décalcifiante", et 1 cas de maladie de Waldenström.

Les myélomes solitaires ne sont pas tellement exceptionnels, puisque JACQUES a réussi à colliger dans sa thèse 27 observations de localisations maxillaires ou de l'os malaire, dont 26 puisées dans la littérature.

Les autres localisations sont beaucoup plus rares. Il en est de même des autres formes cliniques de la maladie.

A G E

La maladie de Kahler est non seulement la forme la plus fréquente des myélomes, mais encore la

mieux connue. La plupart des travaux statistiques sur la répartition des myélomes selon l'âge la concernent. Cette répartition s'établit entre 36 ans et 78 ans environ, selon de nombreux auteurs ; à plus de 50 ans, dans 85 % des cas, d'après les études de LEBON et coll.. Pour DELBARRE, le myélome ne serait presque jamais mis en évidence après 75 ans. L'âge moyen de nos malades se situe à 64 ans.

Mais nous trouvons à peu près les mêmes chiffres pour les plasmocytomes solitaires (l'âge moyen est de 55 ans pour les 27 observations de plasmocytomes solitaires de JACQUES) et pour la maladie de Waldenström. De sorte que nous pouvons dire que les myélomes sont, en règle, une maladie de l'adulte aux alentours de 50 ans, sans méconnaître l'existence possible de l'affection chez des sujets plus jeunes, des adolescents, voire même des nourrissons d'une part, ou chez des sujets âgés d'autre part. En somme, et comme dans toutes les néoplasies, la fréquence maxima de la maladie s'établit entre 40 et 70 ans, mais elle peut être isolée à tout âge.

S E X E

La répartition selon le sexe, elle aussi, est essentiellement basée sur des études de myélomes multiples. Elle s'établit ainsi : $\frac{3}{4}$ de cas chez l'homme et $\frac{1}{4}$ de cas chez la femme, d'après les anciennes statistiques ; 5 cas chez l'homme pour 4 cas chez la femme, selon les statistiques plus récentes de LEBON et coll.. La majorité des auteurs admettent une prédominance masculine de 76 % pour 24 % chez la femme. Dans nos observations, nous trouvons 8 hommes et 5 femmes.

Pour les autres formes de la maladie, le petit nombre d'observations recueillies ne permet pas d'établir des statistiques valables. Mais la prédominance masculine ne doit guère faire de doute.

E T U D E C L I N I Q U E

La symptomatologie générale des myélomes peut être ramenée à cinq grands syndromes : neurologique, osseux, hématologique, humoral et rénal, auxquels s'ajoutent des manifestations diverses - articulaires, cutanées, gastro-intestinales, pulmonaires, cardio-vasculaires -, des hémorragies et une atteinte caractéristique de l'état général dominée par l'asthénie, l'anémie, la fièvre parfois, et évoluant, progressivement le plus souvent, vers la cachexie et la mort.

Dans ce chapitre, nous étudierons les syndromes neurologique et osseux, l'atteinte de l'état général et les manifestations diverses, mais tout d'abord le mode de début de la maladie.

I.- MODE DE DEBUT

Le mode de début de la maladie est extraordinairement variable ; ce fait est souligné par tous les auteurs. Nous nous limitons simplement à énumérer les différentes manifestations initiales que nous avons constatées dans nos observations. Ce sont :

- Tantôt des manifestations douloureuses :

lombo-sciatique de type S1,
lombalgies sévères et lumbago,
douleurs osseuses diffuses ;

- Tantôt une broncho-pneumopathie aiguë, néces-

sitant l'hospitalisation d'urgence ;

- Tantôt un syndrome anémique :

anémie normochrome sévère,
anémie hypochrome,
anémie parabiernérienne ;

- Parfois un syndrome digestif :

anorexie, nausées, vomissements,
hémorragies digestives ;

- D'autres fois, des manifestations fébriles : poussées fébriles à répétition de type pseudo-palustre, capricieuses, avec intervalles variables, tantôt quotidiennes, tantôt séparées par des périodes d'apyrexie totale allant de trois à dix jours ; ou fièvre d'allure ondulante.

- Plus rarement, une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement important.

- Enfin, des manifestations rénales : oligurie, hyperazotémie.

II.- LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

Nous le décrirons en trois parties : les manifestations douloureuses, les paralysies et les manifestations cérébrales.

1°)- Les manifestations douloureuses.

Elles sont parfois considérées comme le maître symptôme des myélomes. Ce sont des douleurs tenaces, récidivantes, progressivement croissantes, rebelles aux antalgiques habituels. Elles sont de deux types:

a)- Des douleurs d'origine osseuse, correspondant à des lésions squelettiques étendues, multifoca-

les, généralisées. Elles peuvent revêtir deux formes :

- douleurs diffuses, mal localisées, d'intensité variable, tantôt sourdes et peu intenses, à type de courbature, tantôt, au contraire, extrêmement violentes et paroxystiques ;

- douleurs localisées ou régionales, surtout au début de la maladie, prédominant aux membres, au tronc, à la région lombo-sacrée, continues, à type d'arrachement, sans irradiation aucune, avec des paroxysmes nocturnes souvent très intenses. Elles entraînent une impotence fonctionnelle marquée, immobilisant parfois le malade au lit, et peuvent facilement, suivant leur siège et leur intensité, passer pour des migraines, des crampes musculaires ou des algies rhumatismales.

b)- Des douleurs névralgiques de topographie nettement radiculaire, bilatérales et symétriques, en rapport avec une atteinte osseuse localisée : destruction ou tassement de corps vertébraux, à l'extrême compression médullaire ou infiltration de la graisse épidurale par du tissu myélomateux. C'est :

- tantôt une douleur sciatique, le plus fréquemment de type sciatique S1, s'accompagnant d'un signe de Lasègue, d'une aréflexie achilléenne, d'une hypotonie ou une atrophie des muscles de la fesse et du mollet, d'hypoesthésie de la face postérieure du mollet et de refroidissement du pied. Il existe un point douloureux para-épineux au niveau de S1 dont la pression réveille la douleur sciatique. Plus rarement, on peut observer une sciatique de type L5.

- tantôt une névralgie crurale intéressant la face antérieure de la cuisse et de la jambe, avec hypoesthésie dans ce territoire, disparition du réflexe rotulien et hypotonie marquée du quadriceps.

- tantôt une névralgie intercostale très importante, exacerbée par le moindre mouvement et même les mouvements respiratoires.

- tantôt enfin, et très rarement, des douleurs rachidiennes hautes ou une névralgie cervico-brachiale.

Dans l'ensemble, les douleurs n'ont pas de caractères propres aux myélomes ; mais si leur explication n'est pas nette, elles doivent faire penser à ce diagnostic.

2°)- Les paralysies

Elles réalisent le plus souvent des polynévrites sensitivo-motrices, mais parfois aussi des hémiplésies ou des paraplégies. On a décrit, dans la littérature :

- des paralysies musculo-cutanées (atteinte des muscles de la loge antérieure du bras) ;

- des paralysies des nerfs crâniens (paralysie laryngée, paralysie linguale) ;

- des paraplégies, enfin, avec tantôt syndrome pyramidal bilatéral ; tantôt syndrome de la queue de cheval, entraînant une paraplégie flasque avec troubles sphinctériens de rétention, douleurs très vives, irradiées du sacrum vers les deux membres inférieurs.

3°)- Les manifestations cérébrales

Elles peuvent être isolées, mais accompagnent habituellement, à des degrés divers, les autres symptômes de la maladie. Nous ne retiendrons que les plus importantes d'entre elles :

- a)- Les céphalées : ce sont les manifestations cérébrales les plus fréquentes ; soit des céphalées en casque ou à prédominance fronto-temporale, intenses, permanentes ou intermittentes, à paroxysmes intolérables, de durée variable, capricieuses. Tantôt elles persistent de façon prolongée ; tantôt, au contraire, elles régressent spontanément au cours de

l'évolution. Elles s'accompagnent volontiers d'une sensation de gonflement oculaire.

b)- Les troubles du sommeil : tantôt insomnie ; tantôt, à l'inverse; somnolence.

c)- Les troubles de l'audition : soit bourdonnements d'oreille, soit baisse bilatérale de l'audition.

d)- Les troubles visuels : parfois diplopie, parfois hémianopsie, parfois hallucinations visuelles.

e)- Le syndrome d'hypertension intra-crânienne: il peut être d'apparition précoce, et domine parfois la symptomatologie clinique. Il associe céphalées, vomissements, convulsions, déviation des globes oculaires. L'examen du fond d'oeil montre un oedème papillaire, bilatéral le plus souvent.

f)- Les crises comitiales.

- Dans la grande majorité des cas, c'est une crise généralisée débutant par une aura brutale suivie d'un cri et d'une chute avec perte de connaissance, puis une phase tonique, et une phase clonique se terminant par un coma post-critique, d'abord profond, puis superficiel, prenant alors le caractère du sommeil naturel. Les crises se répètent à intervalle de plus en plus court et finissent parfois par devenir subintrantes et aboutissent à l'état de mal.

- Plus rarement, ce sont des crises temporales (visuelles ou auditives).

g)- Les manifestations psychiques.

- Syndrome dépressif.

- Délires paranoïdes, polymorphes, mal systématisés, avec perte de l'auto-critique.

- Troubles de la conscience (obnubilation, désorientation), de la mémoire (confusion, amnésie), du langage (aphasie), de la lecture et de l'écriture.

- Troubles du comportement (hostilité à

l'égard de l'entourage, irritabilité).

Ces manifestations psychiques sont souvent labiles et disparaissent parfois spontanément ou se modifient au cours de l'évolution.

h)- Diabète insipide, enfin.

Quelle est l'importance relative de ces différentes manifestations neurologiques ?

Les douleurs viennent au premier rang, car elles manquent rarement dans la maladie soit comme symptôme initial, soit venant au cours de l'évolution compléter le tableau clinique. Elles sont retrouvées dans plus de 90 % des cas, dans une statistique de MALLARME et coll.. Nous les avons observées dans 10 cas sur 13. Comme symptôme révélateur, elles existeraient dans trois-quarts des cas environ, selon les statistiques classiques :

- dans 86 % des cas pour BART et HECK,
- " 68 % " " ADAMS,
- " 79 % " " GARSON,
- " 90 % " " DI GUGLIELMO,
- " 60 % " " MALLARME, FAUVERT, HARTMANN
et ORCEL,
- " 2 cas sur 6 pour MAURY (Thèse de Paris).

Les sciatalgies ne sont pas rares. MAURY en rapporte un cas ; ELIE également. Nous-même en décrivons deux (observations N° 6 et 12). Mais comment expliquer que ce sont presque toujours des sciaticques droites qui sont rencontrées ?

Les lombalgies et les lumbagos ne sont pas rares non plus. Nous trouvons deux lumbagos et trois lombalgies parmi nos observations.

Les paralysies et les manifestations cérébrales demeurent assez exceptionnelles.

III.- LE SYNDROME OSSEUX.

Il domine parfois le tableau clinique ; il est à la fois tumoral et ostéolytique, clinique et radiologique. Nous avons déjà envisagé les douleurs d'origine osseuse. Nous étudierons, dans ce chapitre, les manifestations cliniques autres que les douleurs et les signes radiologiques.

1°)- Les manifestations cliniques.

a)- Ce sont, avant tout, des tuméfactions osseuses, indolores, donnant à la palpation une impression élastique. Elles sont parfois révélatrices de la maladie, mais le plus souvent constituent un signe tardif, car généralement les tumeurs ne sont malheureusement palpables qu'à un stade avancé de leur évolution. Il arrive qu'une tumeur palpable attire l'attention. Cette tumeur peut rester solitaire indéfiniment ou, au contraire, être la première manifestation d'une généralisation plus ou moins massive et plus ou moins rapide. Ainsi, on peut décrire des formes solitaires, pauci-tumorales, multitumorales.

Ces tumeurs peuvent siéger n'importe où. Les sièges les plus fréquents semblent être cependant le crâne, les côtes, le sternum, l'omoplate, la clavicule, la colonne vertébrale, le fémur. Mais il faut surtout retenir les localisations costales et crâniennes.

b)- Des fractures spontanées, en second lieu. Elles sont généralement latentes, tardives, et le plus souvent de découverte systématique au cours d'un bilan radiologique. Parfois cependant, elles pourraient constituer un élément de diagnostic précoce ou même, dans certains cas, révéler la maladie. Il s'agirait alors de fractures récidivantes, douloureuses et qui consolident mal. Ne serait-ce pas dans ces cas rares que le myélome se grefferait sur une ostéopathie préexistante telle que la maladie de Paget ?

Ces fractures spontanées sont rares, pour certains auteurs, fréquentes pour d'autres. D'après MARCHAL, on les trouverait dans 50 % des cas. Elles siègent surtout au niveau du rachis, des côtes et parfois les os longs des membres.

c)- Des déformations squelettiques enfin, qui intéressent essentiellement la colonne vertébrale à type de cyphose, de scoliose ou de lordose.

2°)- Les signes radiologiques.

Ils méritent une place de choix dans l'étude des myélomes, car, bien souvent, c'est la radiographie, qu'elle soit systématique ou pratiquée à la suite d'un traumatisme, qui révèle la maladie. C'est encore la radiographie qui vient presque toujours confirmer le diagnostic par ses images caractéristiques lorsque celui-ci a été envisagé uniquement sur une suspicion clinique.

L'examen radiologique montre des lésions osseuses en général multiples, au moins après un certain temps d'évolution, - lésions habituellement parcelaires et symétriques, pouvant parfois s'étendre de façon diffuse à tout le squelette ou, au contraire, d'autres fois, demeurer très discrètes. Elles sont :

a)- Tantôt caractéristiques :

- images ostéolytiques, se présentant classiquement sous forme de géodes claires, régulièrement arrondies ou ovalaires, à bords francs, taillées à l'emporte-pièce, sans liseré périphérique, sans réaction périostée, érodant la corticale de dedans en dehors, de volume variant de celui d'une tête d'épingle à celui d'un grain de blé, d'un pois ou même d'une prune, séparées par du tissu sain, donnant à l'os l'impression d'être criblé par des plombs de chasse. Leur groupement a été comparé à des "taches de léopard" ou à des "nids d'abeilles".

- soufflures claires, élargissant la cavité

médullaire, souvent de façon irrégulière, amincissant la corticale qu'elle respecte longtemps, donnant un aspect pseudo-kystique ;

- plaques de décalcification ;
- images linéaires de fractures incomplètes ;
- images d'écrasement osseux, d'effondrement ou de tassement vertébral, ou de pincement discal.

b)- Tantôt nettement moins évocatrices. Il importe alors de rechercher avec soin :

- décalcification diffuse, homogène, donnant un aspect vermouse ou de transparence généralisée des os. Quasi constante, elle est le plus souvent associée aux autres lésions. Parfois, elle est isolée et réalise la "myélomatose diffuse décalcifiante" de LIEVRE et WEISSENBACH.

- Aspect fibrillaire ou réticulé de la trame osseuse dont les travées sont épaissies et moins nombreuses.

- Aspect ouaté, floconneux, dû à la dissémination des zones condensées, floues, nuageuses, irrégulièrement disposées parmi les travées enchevêtrées.

- Aspect multi-micro-géodique de tous les os.

- Enfin, une discrète érosion de la corticale.

Que sait-on du siège et de la fréquence de ces lésions ?

Elles siègent le plus souvent au niveau du crâne, des côtes, de la clavicule, du rachis, du bassin et des extrémités des os longs. Mais tous les os peuvent être touchés. Par ailleurs, elles ne sont malheureusement pas constantes ; on ne les trouverait que dans 86 % des cas, de sorte qu'il existe des myélomes sans signes radiologiques. Cette notion doit être soulignée dès maintenant. D'autre part ,

elles ne seraient évocatrices que dans 70 % des cas.

IV.- L'ATTEINTE DE L'ÉTAT GÉNÉRAL.

Elle a été constamment notée par tous les auteurs. Elle se présente comme une altération précoce, profonde, difficilement réparable et, en définitive, irréversible de l'état général, caractérisée par :

1°)- Une anémie constante, d'importance variable, décelable parfois cliniquement par la pâleur cutanée assez marquée, voire même cireuse dans certains cas, la décoloration des muqueuses qui paraissent exsangues quelquefois. Parfois, on observe un véritable syndrome évoquant une anémie "pernicieuse" (glossite de Hunter, diarrhée intermittente et capricieuse, dyspnée d'effort modérée, légère tendance lipothymique, crises pseudo-angineuses ou sensation de tachycardie, picotement nocturne au niveau des orteils). Mais ces signes ne s'améliorent pas et souvent même s'aggravent sous l'effet du traitement par la vitamine B12 et les extraits hépatiques. L'examen hématologique montre un chiffre de globules rouges variant entre 900.000 et 3.500.000 ; nous y reviendrons avec l'étude hématologique.

2°)- Un syndrome évoquant le néo digestif et comprenant :

- un amaigrissement toujours considérable, de l'ordre de cinq à huit kilos, inexpliqué, aboutissant vite à un état de cachexie ;

- une asthénie profonde, insurmontable, à la fois physique et psychique ;

- des céphalées, de l'insomnie et des courbatures ;

- des troubles digestifs enfin (anorexie, souvent élective pour les viandes et les graisses ; nausées et vomissements ; état saburral de la langue ; pyrosis ; épigastralgies post-prandiales ;

entérocolites et crises douloureuses abdominales spasmodiques).

Ces troubles digestifs sont plus ou moins précoces, plus ou moins intenses, et jouent vraisemblablement un rôle important dans la constitution de l'asthénie.

3°)- Une réaction fébrile qui peut revêtir tous les aspects : une simple fébricule ne dépassant pas 37°5, ou, au contraire, réaction fébrile très importante atteignant 40-41°, sous forme d'une fièvre continue ou intermittente ou ondulante à grandes oscillations évoquant une brucellose. La fièvre peut être aussi pseudo-palustre avec frissons, sensation de froid, malaise général, ou encore pseudo-dothiénétique avec soif intense, mais sans frissons, ni céphalées, ni diarrhée, ni tymphos.

V.- LES MANIFESTATIONS DIVERSES.

1°)- Les hémorragies.

Les hémorragies sont fréquentes au cours des myélomes, mais ce n'est qu'assez exceptionnellement que se trouvent réunies au complet les caractéristiques du syndrome hémorragique associant :

- tendance particulière au purpura ;
- hémorragies multiples d'allure spontanée ;
- présence d'un syndrome vasculo-sanguin spécial, défini par : temps de saignement allongé ; temps de coagulation normal ; diminution du nombre des plaquettes ; irrétractilité du caillot ; fragilité capillaire (signe du lacet positif).

Ces hémorragies sont rarement menaçantes par elles-mêmes, mais volontiers récidivantes ; elles peuvent devenir dramatiques par la trop grande fréquence de leur répétition. Ce sont le plus souvent de petites hémorragies cutanées ou muqueuses (pétéchies, ecchymoses, épistaxis, gingivorragies). Plus

rarement, des hémorragies digestives, hémorroïdaires ou rétinienues.

Plus constantes, classiquement, au cours de la maladie de Waldenström, les hémorragies y seraient aussi plus importantes. Elles apparaissent au premier plan dans la dysglobulinémie maligne hémorragipare. Pour ce qui concerne la pathogénie de cette diathèse hémorragique, de nombreuses hypothèses ont été avancées, parmi lesquelles nous retenons :

- une hyperhéparinémie circulaire (TISCHENDORFF et HARTMANN),
- la prolifération de mastocytes (ROHR et ZOLLINGER),
- le rôle de la globuline anormale : soit par augmentation de la viscosité du sang (WALDENSTRÖM), soit par élaboration de substances anti-visqueuses (J. BERNARD),
- l'hyperprotidémie : les hémorragies digestives s'observeraient surtout lorsque le taux des protides sanguins serait supérieur à 110 g. o/oo,
- le ralentissement circulatoire du sang, et l'encombrement des capillaires par de petits amas érythrocytaires agglutinés ou des bouchons de protéines.

2°)- Les manifestations articulaires.

Ce sont tantôt des arthrites caractérisées par la douleur, le gonflement, la rougeur et l'augmentation de la chaleur de l'articulation ; tantôt de simples arthralgies d'apparition brutale, tenaces, généralement très intenses.

Elles sont habituellement localisées au début au membre inférieur, fréquemment au niveau d'une articulation distale comme la métacarpo-phalangienne. Puis, plus ou moins rapidement, suivent une propagation ascendante et s'étendent à la cheville, le genou, l'articulation sacro-iliaque, le membre supérieur, et finissent parfois par devenir bilatérales. Les crises sont quelquefois cycliques, comme chez ce malade de LEBESCOND (Thèse de Paris), âgé de 51 ans, qui pré-

sentait, une à deux fois par an, de préférence l'hiver, des douleurs articulaires d'apparition brutale, siégeant généralement au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne du gros orteil ou la tibio-tarsienne droite, et plus rarement au niveau du genou droit ou des articulations du côté gauche. Ces douleurs d'intensité variable empêchaient parfois le port du soulier ou la marche. Elles étaient continues et s'accompagnaient d'une tuméfaction articulaire ; mais si l'articulation était tuméfiée, douloureuse et un peu chaude, il n'y avait ni vasodilatation, ni turgescence des veines, ni teinte cyanosée de la peau. Il n'y avait qu'une seule articulation qui était touchée pendant une crise ; et les crises, sensibles à de fortes doses de salicylate de soude, cédaient en une quinzaine de jours.

On voit combien il est important de connaître ces manifestations articulaires qui peuvent si facilement passer pour une polyarthrite banale et, dans certains cas, prendre si manifestement l'allure d'une crise de goutte.

3°)- Les manifestations cutanées.

Elles sont surtout représentées par des adénopathies cervicales axillaires ou inguinales et de rares tuméfactions cutanées non ganglionnaires faisant corps avec l'os sous-jacent.

On a signalé également des éruptions pétéchiiales légèrement prurigineuses, disséminées à tout le corps, séparées par des intervalles de peau saine ; des éruptions érythémateuses évoquant une hémato-dermie ; des éruptions papuleuses et prurigineuses ; et, exceptionnellement, un prurit isolé.

4°)- L'atteinte cardio-vasculaire.

On considère généralement l'atteinte cardiaque comme secondaire aux lésions rénales. Elle est d'ail-

leurs très rare :

- souffle systolique de pointe,
- tachyarythmie,
- crises d'angoisse.

5°)- Les manifestations pleuro-pulmonaires.

Comme la constatation habituelle de lésions costales au cours des myélomes le laisse facilement penser, la plèvre et le poumon sous-jacents sont fréquemment atteints. L'atteinte pleuro-pulmonaire est parfois importante au point d'entraîner la mort. Aussi, certains auteurs vont-ils jusqu'à vouloir isoler une véritable forme pleuro-pulmonaire de la maladie. Les signes cliniques sont souvent ou latents ou tellement discrets qu'ils passent inaperçus, et c'est l'examen radiologique systématique qui, bien des fois, découvre les lésions pleuro-pulmonaires.

Cliniquement, les signes évoquent soit une broncho-pneumopathie banale, soit une congestion pulmonaire ou une pleurésie.

L'examen radiographique montre une infiltration fibro-scléreuse du parenchyme pulmonaire pouvant se manifester par :

- des opacités (opacités floconneuses non homogènes, arrondies, juxta-pariétales ; ou opacités triangulaires à base hilare et à sommet pariétal, localisées à la partie moyenne du poumon ou disséminées dans les deux champs ; ou opacités peu étendues et peu denses, siégeant dans les régions sous-claviculaires) ;

- des images nodulaires : images macro-nodulaires denses et homogènes, juxta-hilaires, bilatérales ; ou images micronodulaires diffuses, à prédominance parahilaire ;

- parfois, des images réticulaires, trabéculaires, disséminées dans les deux champs, ou des

images de condensation non homogène des deux champs avec accentuation de la trame au niveau des hiles qui paraissent comblés ;

-Enfin, des images hilaires arrondies, bien cerclées, denses, paraissant ganglionnaires.

Toutes ces lésions, caractérisées par leur bilatéralité et leur prédominance hilaire ou parahilaire, sont communes à de nombreuses affections ; et il est aisé de penser qu'elles conduisent rarement au diagnostic de myélome. ; car elles évoquent d'abord : une congestion pulmonaire ; la tuberculose pulmonaire miliaire ; les aspects micro-nodulaires de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann ; la miliaire cancéreuse du poumon ; les aspects réticulés de certaines bronchéilites chroniques diffuses ; la périartérite noueuse même. Dans une de nos observations (N° 7), le malade étiqueté "pulmonaire chronique" entraînait dans le service pour un syndrome digestif. La radiographie du thorax révélait des lacunes au niveau des côtes et de l'omoplate et un poumon fibro-scléreux avec des images micro- et macro-nodulaires, un aspect floconneux généralisé du parenchyme, et des hiles comblés. Les examens complémentaires devaient démasquer une maladie de Kahler typique.

La radiographie peut quelquefois confirmer l'existence d'un épanchement pleural.

6°)- Les manifestations gastro-intestinales.

A côté des troubles digestifs que nous avons mentionnés avec l'altération de l'état général, méritent d'être connus :

a)- La gastrite, qui fait partie du syndrome anémique. Elle s'accompagne d'achylie gastrique (diminution de la sécrétion gastrique, de la pepsine, de la présure et de l'acide chlorhydrique).

La biopsie montre une gastrite mixte : gastrite épithéliale avec atrophie de certaines

glandes et dilatation kystique de quelques autres, différenciation partielle du revêtement superficiel ; gastrite interstitielle avec infiltration discrète du chorion par des cellules lympho-plasmocytaires.

L'achylie est-elle la conséquence d'un facteur toxique général dû à la prolifération médullaire des cellules myélomateuses, ou la conséquence d'une action directe de ces cellules au niveau de l'estomac ? L'état actuel de nos connaissances ne permet pas de le dire.

b)- L'ulcère gastro-duodéal, dont l'association avec le myélome paraît très rare. LEIMANN (Thèse de Paris) rapporte deux observations d'ulcère gastro-duodéal associé à une maladie de Kahler, et un cas d'ulcère gastrique associé à une maladie de Waldenström. Dans notre observation n° 4, le malade présentait un ulcère de la petite courbure sous-tubérositaire confirmé par radiographie et gastroscopie, tandis que les examens paracliniques révélaient une macroglobulinémie.

L'ulcère représente-t-il le premier stade d'un plasmocytome ? Nous pensons que l'ulcère gastro-duodéal est une affection beaucoup trop fréquente et trop banale pour que la coïncidence avec le myélome se discute.

c)- Le plasmocytome, qui peut se localiser au pylore, entraînant un syndrome de sténose pylorique avec dilatation en amont, stase et vomissements, comme dans cet exemple : Une femme de 34 ans présentait des vomissements après chaque repas, et un amaigrissement notable ; la radiographie de l'estomac montra une sténose du pylore. La malade fut opérée (gastrectomie subtotal), et l'examen histologique diagnostiqua un plasmocytome du pylore et du jéjunum ayant envahi les ganglions voisins.

D'autres localisations sur le tractus digestif (estomac, grêle, colon, rectum) peuvent se voir et donnent volontiers une symptomatologie et une "impression" radiologique simulant à s'y méprendre le néo digestif.

d)- Les crises douloureuses spasmodiques pseudo-chirurgicales de l'abdomen, fréquemment localisées à l'hypocondre gauche avec phénomène de subocclusion ; l'examen clinique et radiologique reste négatif. Leur pathogénie est très discutée et, au fond, totalement inexpliquée.

7°)- Les lésions glandulaires.

Nous ne faisons que mentionner les localisations glandulaires les plus diverses de la maladie : amygdales, parotides, pancréas, surrénales, ovaires, testicules. Elles sont, dans l'ensemble, extrêmement rares, si l'on excepte les myélomes solitaires de l'amygdale.

8°)- L'atteinte des organes hématopoïétiques.

Tous les viscères peuvent être touchés, mais les organes hématopoïétiques en particulier.

a)- Le foie : l'hépatomégalie est fréquente ; le foie déborde facilement de deux à trois travers de doigt le rebord costal. C'est un foie hypertrophique, régulier, de consistance ferme.

b)- La rate : la splénomégalie va souvent de pair avec l'hépatomégalie ; elle est notée dans 20 à 30 % des cas ; elle est habituellement modérée, mais serait constante dans la macroglobulinémie, ce qui n'est pas confirmé par notre observation N° 4.

c)- Les ganglions : la micro-poly-adénopathie à peine pathologique est habituelle ; une adénomégalie localisée, dure, mobile sous la peau, sans péri-adénite, mais adhérente aux plans profonds, est de constatation plus rare. L'exploration des aires ganglionnaires périphériques peut être négative, car ce sont les territoires profonds médiastinaux et rétro-péritonéaux qui sont le plus souvent intéressés.

E.T.U.D.E B I O L O G I Q U E

Les examens de laboratoire sont indispensables au diagnostic de myélome ; ils le confirment lorsque la clinique et la radiologie ont amené à l'envisager ; mais il arrive parfois que ce soit l'examen biologique qui conduise directement au diagnostic.

Dans ce chapitre, nous étudierons le syndrome hématologique, le syndrome humoral et le syndrome rénal.

I.- LE SYNDROME HEMATOLOGIQUE

Les examens hématologiques montrent des anomalies qui sont de deux ordres principaux : une anémie, que révèle la numération-formule sanguine ; des perturbations du myélogramme, dont doit rendre compte la ponction médullaire.

1°)- Modification des éléments figurés du sang.

• Les globules rouges : La numération globulaire ne vient, dans bien des cas, que confirmer l'existence d'une anémie que l'on avait déjà constatée cliniquement. Cette anémie est quasi constante ; nous la retrouvons dans toutes nos observations. Son importance est variable ; tantôt elle est intense, au premier plan du tableau clinique, constituant un signe révélateur de la maladie ; tantôt, par contre, elle est très modérée. Elle s'aggrave habituellement à la période terminale. Elle peut être :

- normochrome et normocytique, le plus souvent ;
- hyperchrome et macrocytique, parfois ;
- hypochrome et microcytique, enfin, surtout après des hémorragies abondantes.

Le taux des globules rouges varie, d'après les statistiques, entre 4.000.000 et 900.000, ce chiffre subissant des modifications au cours de la maladie et avec les traitements. Nos chiffres varient entre 3.500.000 et 1.870.000.

L'anémie serait précoce et révélatrice dans un tiers des cas environ. Nous l'avons trouvée trois fois comme symptôme initial ayant motivé l'hospitalisation. La forme hyperchrome mérite, à notre avis, une mention toute particulière, car elle peut passer pour une anémie de Biermer et faire errer longtemps le diagnostic.

• Les globules blancs : Il est classique de dire que la formule blanche ne présente pas de modifications caractéristiques au cours des myélomes. Pour certains auteurs, une leucopénie est de règle ; pour d'autres, au contraire, il existerait une hyperleucocytose. On a même signalé une mononucléose avec granulopénie, une éosinophilie et la présence de monocytes. Nos observations ne nous permettent pas de conclure. Tout peut se voir, selon "l'instant" de l'évolution de la maladie où la prise de sang a été effectuée, compte tenu d'une infection intercurrente possible.

• Les plaquettes : Elles sont légèrement diminuées en général. Quelquefois, une thrombopénie inférieure à 100.000 peut s'observer (Observation N° 7).

• Les plasmocytes : La plasmocytose sanguine n'est ni fréquente, ni constante, ni habituellement importante au cours des myélomes, et se verrait surtout à la période terminale. Elle atteint cependant des taux élevés dans les cryptoleucoses et les leucoses à plasmocytes.

Mais la présence de plasmocytes dans le sang, si elle fait généralement penser au myélome et pousse à en faire la preuve par d'autres explorations -notamment la ponction médullaire-, peut se rencontrer au cours de divers états inflammatoires, au cours de toutes les dysglobulinémies, des accidents allergiques, en particulier lors des accidents sériques, des métastases cancéreuses, surtout mammaires ou prostatiques, des aplasies médullaires. Cette plasmocytose dite "d'irritation" ou réactionnelle atteint parfois des taux élevés (15 à 20 % dans l'Alastrim, par exemple).

. 2°)- Le myélogramme.

Le myélogramme reste d'un intérêt fondamental pour le diagnostic des myélomes. On pratique habituellement la ponction sternale qui, dans la très grande majorité des cas, met en évidence l'élément cytologique de la maladie. Mais il faut savoir répéter les ponctions si la première était négative et au besoin le faire en un autre territoire osseux (crête iliaque, crête tibiale, ou au niveau d'une tumeur costale par exemple).

Il est caractérisé par deux ordres de faits :

a)- la pauvreté du tissu myéloïde normal ; appauvrissement qui est relatif le plus souvent, mais peut, dans certains cas, prendre des proportions catastrophiques, être total, confinant à une moelle aplasique ;

b)- l'infiltration de la moelle par des nappes de cellules endothélio-plasmocytaires, dont on distingue :

- des plasmocytes normaux, dont nous rappelons brièvement la genèse à partir de l'hémistioblaste, grande cellule conjonctive primitive fixe que l'on trouve dans la moelle, et de l'hémocytoblaste qui en dérive :

- Plasmoblastes : cellules de grande

taille (20 à 25 microns) à noyau volumineux et cytoplasme cyanophile.

- Proplasmocytes : à cytoplasme d'une basophilie très particulière donnant plutôt une impression violacée caractéristique ; la présence d'une substance cytoplasmique acidophile ne paraît pas constante : il existerait des plasmocytes sans cette acidophilie qui correspondraient à des formes jeunes, et des plasmocytes à substance acidophile ayant tendance à former, à la périphérie de la cellule, de grosses vacuoles colorées en rouge : les corps de Russel ; ce serait des formes vieilles. Le noyau tend à devenir excentrique ; la chromatine forme des amas fusiformes et denses. Ce stade correspondrait à la cellule de Turk ou cellule "d'irritation".

- Plasmocytes : cellule de taille moyenne (10 à 15 microns), mononucléée, allongée ou arrondie. Le cytoplasme est très bleu à la périphérie et présente un halo plus clair, chromophile, semi-circulaire au voisinage du noyau : l'archoplasme. Le noyau est périphérique, excentrique, ovalaire. La chromatine est condensée en blocs. On note habituellement quelques vacuoles cytoplasmiques. L'accroissement du nombre de ces vacuoles aboutirait à la cellule de Mott, à cytoplasme en "panier".

• des cellules plasmocytaires, sortes de plasmocytes anormaux, présentant de nombreuses anomalies cytoplasmiques et nucléaires. Ce sont des cellules polymorphes, de taille inégale, assez volumineuses pouvant atteindre 40 microns, dont le cytoplasme moins étendu que celui du plasmocyte normal est souvent flou, nuageux, renferme de nombreuses vacuoles et d'importantes inclusions, traduisant une activité sécrétoire intense. La teinte cyanophile est modifiée et il n'y aurait pas d'archoplasme. Le noyau est plus grand. On rencontre fréquemment des cellules à plusieurs noyaux, des nucléoles nombreux, parfois monstrueux, des mitoses fréquentes et un réseau chromatinien anormal, en nombreux amas.

Ce sont tantôt des cellules jeunes, cor-

respondant aux plasmoblastes et aux proplasmocytes, tantôt des formes évoluées et indifférenciées. Selon J. BERNARD et de BESSIS, plus la maladie est évolutive, plus on se rapproche de la forme cytologique jeune ; plus la maladie est avancée en âge, plus le pourcentage de cellules indifférenciées est grand. Elles représentent dans l'ensemble une forme de transition entre la cellule endothéliale et l'hémohistioblaste.

. A côté des plasmocytes et cellules plasmocytaires, on trouve aussi fréquemment sur les lames:

- des cellules de type lymphoïde ;
- des noyaux nus, ou avec reliquats cytoplasmiques périphériques rappelant leur origine plasmocytaire ;
- des cellules hystiomonocytaires ;
- des cellules endothélioïdes.

L'étude des myélogrammes a conduit certains auteurs à proposer une classification des myélomes basés sur la cytologie qu'il nous faut mentionner :

- myélomes à plasmocytes,
- " à lymphocytes,
- " à myélocytes,
- " à hémohistioblastes,
- " à cellules de Mott, etc...

La conclusion qui s'impose, à notre avis, c'est que le myélome est une réaction du système réticulo-endothélial à une cause inconnue qui se traduit par une prolifération de cellules appartenant à la lignée lymphoplasmocytaire avec prédominance d'éléments tantôt plasmocytaires, tantôt lympho-réticulaires plus ou moins différenciés, et accessoirement des cellules souches totalement indifférenciées. Toutes ces cellules ont une très forte concentration en acide ribonucléique, de nombreuses vacuoles et inclusions cytoplasmiques et, par conséquent, une activité sécrétoire intense. Celle-ci est directement responsable de la dysglobulinémie qui tend de plus en plus à devenir l'élément capital de diagnostic des myélomes.

II.- LE SYNDROME HUMORAL

Il nous amène à décrire des explorations d'intérêt très inégal, les plus importantes étant l'étude de la vitesse de sédimentation et surtout l'analyse des protéines sériques.

I°- La vitesse de sédimentation.

Elle est accrue au cours de nombreuses affections aiguës ou chroniques, mais son accélération considérable au cours des myélomes demeure un signe de très forte présomption en faveur de cette maladie et laisse supposer la grande diffusion du processus pathologique.

Pour certains auteurs, cette accélération de la vitesse de sédimentation serait un des symptômes les plus précoces de la maladie. Elle atteint habituellement des chiffres très élevés, dépassant 100 millimètres à la première heure. Dans nos observations, nous trouvons fréquemment les chiffres de 150/160, 125/130, 145/160. Elle est rarement inférieure à 100 millimètres à la première heure ou très peu accélérée comme dans une de nos observations où elle était de 15/24 seulement (Obs. N° 12).

II°- L'analyse des Protéines sériques.

L'analyse des protéines sériques tient une place de plus en plus prépondérante dans l'étude des myélomes, tant au point de vue diagnostique qu'au point de vue pathogénique.

1°)- Dosage des protides totaux.

La protidémie normale est de 70 à 80 g par litre, et la différenciation électrophorétique donne la répartition suivante : Albumine 55 %, Globulines 45 % (alpha-1 5 % ; alpha-2 7 % ; bêta 15 % ; gamma 18 %), soit un rapport Albumine/Globulines supérieur à l'unité.

Au cours des myélomes, on note une hyperprotidémie quasi constante, oscillant en moyenne entre 100 et 120 g par litre, mais pouvant atteindre des taux énormes (150 à 200 g par litre) ; cependant, des chiffres de protidémie comprise entre 80 et 100 g. pour 1.000 ont été souvent signalés, comme on a signalé aussi, mais plus rarement, des protidémies normales ou même diminuées. Nous-mêmes, nous avons constaté dans nos observations trois protidémies basses à 67, 62 et 65 g. par litre. On a dit qu'une protidémie comprise entre 80 et 100 g par litre n'était pas significative parce qu'elle se rencontre dans des affections aussi diverses qu'une cirrhose, une maladie d'Osler, certaines néoplasies diffuses ou des lymphadénies malignes, etc... Nous concevons qu'elle n'est pas spécifique du myélome, mais lui accordons une très grande valeur d'orientation, d'autant plus que les chiffres de nos protidémies varient, dans 8 cas sur 12, entre 70 et 97 g. par litre et qu'il s'agit, dans tous les cas, de myélomes authentiques.

Une autre notion qu'il nous paraît utile de souligner, c'est la variabilité de la protidémie au cours de l'évolution du myélome. Ainsi, dans deux de nos observations, le taux des protides totaux a été successivement, dans un cas de 97 g au début, puis 67 g un mois après, puis 70 g deux mois et demi plus tard, et, dans l'autre, de 74,5 g au début et 62 g deux mois plus tard.

Cette hyperprotidémie est constituée essentiellement par une augmentation considérable des globulines avec diminution relative du taux de l'albumine et inversion du rapport albumine/globulines. Cette inversion du rapport sérine/globulines est très significative, mais non pathognomonique, puisqu'elle se voit dans toutes les dysprotéïnémies.

2°)- Electrophorèse.

. L'électrophorèse sur papier est la méthode la plus communément employée. Elle montre le plus

souvent une tache particulièrement dense, bien circonscrite, de mobilité variable qui, lorsqu'on compare sa mobilité à celle des constituants du protéinogramme d'un sujet normal, traduit le plus fréquemment une augmentation des gamma-globulines, parfois une augmentation des bêta-globulines, plus rarement des alpha-globulines. Quelquefois, le protéinogramme est d'aspect sensiblement normal ou bien comprend une tache supplémentaire de coloration peu accusée, précipitant soit entre les bêta et les gamma-globulines, soit entre les alpha et les bêta-globulines.

Si bien que la classification des myélomes selon la mobilité électrophorétique de la globuline anormale permet de distinguer :

- des gamma-myélomes,
- des bêta- " ,
- des alpha- " ,
- des alpha-bêta-myélomes,
- des bêta-gamma- " .

Toutefois, la classification tend actuellement à se faire davantage sur le caractère antigénique que sur la mobilité électrophorétique.

• L'électrophorèse en gel d'amidon apporte des renseignements supplémentaires. Par cette technique, dans les gamma-myélomes, la paraprotéine se déplace du côté cathodique du dépôt et s'individualise sous forme d'une bande étroite et homogène intensément colorée par le noir de naphtaline. Cette fraction se localise soit dans le bloc le plus éloigné du dépôt (gamma lente), soit dans le bloc le plus rapproché (gamma rapide), c'est-à-dire au niveau de l'un ou l'autre bloc des gamma-globulines lentes ou rapides individualisées dans le protéinogramme normal par électrophorèse en gel d'amidon. Dans les bêta-myélomes, elle permet d'individualiser une paraprotéine bêta-2 se déplaçant du côté anodique du dépôt dans la zone où l'on rencontre les bêta-lipoprotéines dans le sérum normal, et une paraprotéine bêta-1, de migration également anodique mais plus accentuée que la précédente et correspondant approximativement à l'emplacement de l'haptoglobine-2.

L'électrophorèse simple est incapable de distinguer cette paraprotéine bêta-1 de la bêta-1 globuline normale. L'électrophorèse en gel d'amidon révèle parfois une paraprotéine que ne montrait pas l'électrophorèse simple. Mademoiselle MARNET, au Laboratoire de Biochimie de la Faculté de Médecine, en faisait l'expérience récemment ; elle décelait chez un myélomateux, par électrophorèse en gel d'amidon et en utilisant un précipité alcoolique, une paraprotéine de Bence-Jones sérique que n'avait pas révélée l'électrophorèse ordinaire. Cette paraprotéine a été également décelée dans les urines par la même technique.

3°)- L'ultracentrifugation.

Elle permet de fractionner les protéines sériques par centrifugation à très grande vitesse, et de mettre en évidence l'augmentation d'une fraction très lourde des protéines sériques normalement peu abondante, les macroglobulines. C'est l'utilisation de cette méthode qui permit à WALDENSTROM de définir l'entité qui porte son nom, caractérisée sur le plan histochimique par la présence dans le sang d'un taux très élevé de macroglobulines et l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules ressemblant aux lymphocytes, mais possédant un cytoplasme très basophile avec un noyau parfois excentrique, caractères, entre autres, qui ont servi pendant longtemps à opposer la maladie de Waldenström aux myélomes. Nous verrons ce qu'il faut en penser dans le chapitre consacré aux formes cliniques.

4°)- L'immuno-électrophorèse.

- Le développement fécond des méthodes immuno-chimiques a permis de mieux mettre en valeur les modifications globuliniques des myélomes, a révélé la complexité de la dysprotéïnémie et donné parfois des résultats pouvant aller à l'encontre de ceux de l'électrophorèse.

Cette méthode consiste à procéder sur une

même plaque de gélose à la séparation électrophorétique des antigènes, puis à les faire réagir avec les anticorps précipitants d'un immun-sérum. Autrement dit, on combine, dans un premier temps, une différenciation électrophorétique en milieu gélifié et, dans un deuxième temps, une diffusion vis-à-vis d'une source d'immun-sérums antiprotéines sériques humaines normales. Elle montre l'existence de plusieurs traits de précipitation de complexes antigènes-anticorps, et démontre que les pics (électrophorèse en veine liquide) ou les taches (électrophorèse sur papier) des alpha-1, alpha-2, bêta et gamma-globulines correspondent au groupement de plusieurs protéines ayant une même mobilité électrophorétique.

- L'immuno-électrophorèse du sérum humain normal permet d'individualiser une vingtaine de protéines qui sont, par ordre de mobilité croissante :

- . gamma-globulines,
- . bêta-2 globulines, dont on distingue :
 - . une bêta-2 - A globuline
 - . une bêta-2 - M globuline ou macroglobuline,
- . bêta-1 globulines,
- . alpha-1 globulines.

- Au cours des myélomes, les modifications portent essentiellement sur la ligne de précipitation des gamma et des bêta-globulines. Et l'on constate :

a/- Dans le groupe des gamma-globulines :

- . Tantôt une augmentation considérable d'une zone très localisée des gamma-globulines, mais n'ayant pas toujours la même mobilité par rapport à celle des constituants du protéinogramme normal. Ce qui amène à distinguer les fractions gamma-globuliniques de mobilités lente, normale et rapide ; celle-ci se situant dans la zone électrophorétique des bêta-globulines.

- . Tantôt, un trait de précipitation supplémentaire, dû à des gamma-globulines normales, qui peut, soit se situer juste en regard de la zone des

gamma-globulines normales avec la même mobilité, mais plus proche du réservoir des anticorps et qui disparaît après épuisement des anticorps ; soit, au contraire, se raccorder partiellement au trait de précipitation des gamma-globulines. Ce trait de précipitation correspondrait à la protéine de Bence-Jones.

. Tantôt, enfin, le trait de précipitation des gamma-globulines rapides coupe celui des gamma-globulines lentes au lieu de le rejoindre à la manière d'une réaction croisée, ce qui signifie que les deux portions globuliniques rapide et lente sont antigéniquement différentes et toutes deux anormales, chacune ayant certains groupements antigéniques des gamma-globulines normales, mais non ceux que possède l'autre.

b/- Dans le groupe des bêta-globulines :

. Tantôt la disparition de la bêta-2-A globuline, associée à une augmentation globale du trait des gamma-globulines.

. Tantôt l'augmentation massive de la bêta-2-A globuline associée à un trait des gamma-globulines normal et souvent écourté. L'utilisation d'immun-sérums épuisés en anticorps antigamma-globulines confirme la réalité de l'augmentation de cette bêta-2-A globuline sans aucun rapport antigénique avec les gamma-globulines. Parce que la bêta-2-A globuline possède une mobilité électrophorétique voisine de celle des gamma rapides si bien que, quand l'analyse des protéines myélomateuses en veine liquide ou sur papier révèle l'existence d'un "bêtamyélome", il peut s'agir soit de gamma-globulines porteuses de tous les déterminants antigéniques des gamma-globulines normales, soit de gamma-globulines anormales (protéine de Bence-Jones dont le trait de précipitation a un raccordement anodique avec celui des gamma-globulines), soit d'une augmentation globale de la bêta-2-A globuline que l'emploi d'immun-sérums épuisés en anticorps vis-à-vis des gamma-globulines distingue totalement de celles-ci.

. Tantôt, enfin, et à condition de disposer au départ d'une quantité suffisante de sérum, on peut obtenir une image de précipitation correspondant à la bêta-2-M globuline.

En résumé, l'immuno-électrophorèse peut montrer:

1°- La présence de protéine de Bence-Jones sérique qui, dans certains cas (taux de protéines sériques particulièrement bas), n'est mis en évidence qu'en augmentant la dose de sérum du malade ou par l'emploi d'immun-sérums spécifiques anti-protéine de Bence-Jones.

2°- La présence d'un renforcement localisé du trait des gamma-globulines.

3°- L'augmentation globale du trait des gamma-globulines qui est écourté et associé à une disparition de la bêta-2-A globuline.

4°- L'augmentation massive de la bêta-2-A globuline associée à un trait des gamma-globulines normal et souvent écourté.

5°- La présence de bêta-2-M globulines.

5°)- Les autres désordres qualitatifs des protéines sériques

Dans certaines circonstances où l'immuno-électrophorèse pratiquée suivant les conditions standard ne montrait aucune des anomalies caractéristiques décrites ci-dessus, mais à la fois une précipitation dans le godet de départ et un raccourcissement du trait des globulines, l'examen du sérum a révélé la présence de cryoglobulines, protéines qui précipitent lors du refroidissement et se redissolvent lors du réchauffement à la température du corps. Ce sont presque toujours des gamma-globulines. Elles se rencontrent non seulement au cours des myélomes, mais aussi dans le kala-azar, l'endocardite maligne, le

lymphosarcome, la leucémie lymphoïde chronique, le rhumatisme, le paludisme, les maladies du collagène. Et, dans d'autres circonstances, des pyroglobulines ont été rencontrées ; ce sont des globulines qui se coagulent lorsqu'on chauffe le sérum.

III°- Les Réactions de Flocculation. =====

A côté de l'analyse électrophorétique, d'autres modifications biologiques peuvent être constatées au cours des myélomes et révélées par les réactions de flocculation. Elles traduisent un trouble de l'équilibre albumine/globulines ou les perturbations quantitatives portant sur telle ou telle fraction globulinique. Selon Cl. MIKOL et J. PAUPE (29), elles reposent sur un double mécanisme : la diminution de la force ionique par dilution, et l'extériorisation de la tendance précipitante, "l'instabilité colloïdale", résultant des modifications pathologiques des protéines par adjonction de sels de métaux lourds (mercure, zinc, cadmium, cuivre), de substances dénaturantes (formol) ou de substances colloïdales (céphaline-cholestérol).

Les plus intéressantes à étudier, en ce qui concerne les myélomes, sont :

1°)- Réactions liées à une modification des gamma-globulines, positives en principe dans les gammamyélomes :

- réaction de Kunkel (zinc),
- " de Popper et de La Huerga (sulfate d'ammonium),
- réaction de Sellék et Frade (acétate de cuivre),
- " de Ducci (rouge colloïdal),
- " de Hanger.

2°)- Réactions liées à une modification des bêta-globulines :

- réaction de Mac Lagan (thymol),
- " de Sia (positive dans les macroglobulinémies).

3°)- Réaction liée à une modification des alpha-globulines :

- réaction de Vernes-résorcine.

4°)- La réaction de Weltmann, par coagulation à chaud en présence de concentrations décroissantes de chlorure de calcium est raccourcie pour une augmentation des alpha et bêta-1 globulines, élargie pour une augmentation des gamma-globulines. Elle permettrait essentiellement de distinguer bêta et gamma-myélomes.

5°)- La réaction de Wunderly, au sulfate de cadmium, relève à la fois de l'augmentation des bêta et des gamma-globulines.

6°)- La réaction de formol-gélification de Gaté et Papacostas est positive dans le myélome, mais aussi dans de nombreuses affections parasitaires, inflammatoires ou malignes. Il semble que cette réaction doive apparaître très rapidement dans le myélome (quelques secondes après l'addition du formol) et tardivement dans les autres affections. Elle a lieu, selon GUTMANN et WISE, en 24 heures lorsque le taux des globulines est supérieur à 40 g o/oo. Pour VERSHURE, la gélification va de pair avec l'hypergamma-globulinémie ; seuls, les sérums qui contiennent plus de 26 g. p. 1.000 de gamma-globulines donnent une réaction positive, et plus le taux des gamma-globulines est élevé, plus la réaction est rapide. De sorte que la formol-gélification serait négative dans les bêta-myélomes.

7°)- La courbe de précipitation de Sandor ou fiche réticulo-endothéliale (F.R.E.) repose sur la division des globulines en euglobulines et pseudo-globulines. Elle étudie plus particulièrement les euglobulines qui subissent des variations en rapport avec les modifications du système réticulo-endothélial. Autrement dit, elle traduit les variations de la solubilité des euglobulines en fonction du pH du milieu ; les anomalies sont interprétées comme des troubles fonctionnels du S.R.E. .

Les résultats ne vont pas toujours de pair avec ceux de l'électrophorèse, mais cette méthode pourrait apporter à la connaissance des myélomes une plus grande précision dans certains cas.

8°)- La réaction de Gros au chlorure mercurique mérite une place à part ; une modification de cette réaction dans le sens de l'abaissement peut, dans de nombreux cas, n'être qu'une expression de l'hyperglobulinémie bêta-gamma ; mais, lorsqu'il y a baisse de l'albumine sérique, elle traduit une atteinte cellulaire hépatique.

En réalité, les résultats de toutes ces réactions sont inattendus ou paradoxaux. Leur principal avantage est de révéler un déséquilibre protidique et de conduire à rechercher son étiologie.

Pour conclure, voici, sous forme de tableau, les résultats de quelques tests de floculation pratiqués dans huit de nos observations.

(Tableau N° 1)

IV°- Lipidogramme et Glucidogramme.

A part le protéinogramme, on peut réaliser l'électrophorèse des glucoprotéines et des lipoprotéines sériques. Dans la plupart des cas, on trouve, au niveau de la protéine myélomateuse, une bande colorable par les réactifs spécifiques des glucoprotéines ou des lipoprotéines, prouvant que la protéine myélomateuse est généralement riche en glucides et en lipides.

V°- Les autres modifications sériques.

1°)- Cholestérolémie : souvent cholestérol total effondré, cholestérol estérifié en rapport ; ce qui signe l'atteinte cellulaire hépatique.

T A B L E A U N° 1

REACTION DE FLOCCULATION ET MYELOMES

Observations	Type du myelome	Réactions de Flocculation									
		Gros	Euroi	Mac Lagan	Kunkel zinc	Kunkel phénol	Popper	Burstein	Hanger	Sia	Caté
N° 1	$\alpha_2 - \beta_1$	+	-	-	+++	±			++		
N° 2	0	+	-	±	+++	++	+++		++		+
N° 3	χ									++	
N° 4	β_{2-M} (Macro-globuline)		±		+++						
N° 5	χ				+++	-					
N° 7	χ										++++
N° 12	β	-	-	-	-	-	-	-			
N° 13	χ	-	-	-	-	-	++++	-			

2°)- Calcémie et phosphorémie : les chiffres sont habituellement voisins de la normale.

3°)- Les phosphatases : elles sont normales dans la plupart des cas, tant les phosphatases alcalines que les phosphatases acides. Les phosphatases alcalines peuvent cependant être très élevées (33 unités B, dans une observation de DEPARIS, MAGNIGAND, LEBORGNE et GUEDON).

4°)- L'urée sanguine : sera étudiée avec le syndrome rénal.

III.- LE SYNDROME RENAL.

Les manifestations rénales sont considérées par bien des auteurs comme les symptômes majeurs des myélomes. Elles se caractérisent généralement par une néphrite azotémique subaiguë, avec albuminurie importante et leucocyturie fréquente, mais sans hypertension ni oedèmes ni hématurie. Souvent latentes et habituellement au second plan de la symptomatologie, elles peuvent précéder de plusieurs mois ou années (4 ans, dans une observation de MARCHAL et DUHAMEL) les autres symptômes de la maladie, et n'être découvertes qu'à l'occasion d'un examen systématique. Parfois, elles peuvent se placer au premier plan, soit qu'elles révèlent le myélome, soit que, prenant le masque d'une néphrite essentielle, elles font errer le diagnostic pendant longtemps.

La néphrite du myélome a fait l'objet de nombreux travaux, depuis la découverte par BENICE-JONES de l'albumosurie et surtout depuis que KAHLER a montré les rapports de cette protéinurie avec les lésions osseuses du myélome multiple. C'est aussi KAHLER qui a pressenti le premier l'association possible à la protéinurie de Bence-Jones d'altérations réelles des voies rénales excrétrices de type néphritique. Car il n'y a pas de parallélisme rigoureux entre la protéinurie de Bence-Jones et les lésions

rénales, comme le montrent bien les données statistiques. La protéinurie de Bence-Jones, selon la plupart des auteurs, n'est retrouvée que dans 50 % des cas, tandis que la néphrite se constate dans 70 % des cas d'après les statistiques de GESCHIKTER et COPELAND, et dans 61 % des cas d'après les statistiques plus récentes de BAYRD et HECK.

L'étude du syndrome rénal nous conduit à décrire :

I°- L'azotémie.

Elle est d'importance variable, généralement comprise entre 0,50 gr. et 1,50 gr. Dans certains cas, surtout à la phase de début, elle peut être strictement normale. Parfois, elle reste indéfiniment stationnaire ; mais souvent, elle augmente progressivement au cours de l'évolution pour atteindre un taux très élevé à la phase terminale, entraînant ainsi le décès dans un tableau de coma urémique. Si bien que le coma azotémique est, pour de nombreux auteurs, la façon habituelle de mourir des myélomateux.

II°- La protéinurie.

Son importance est admise par tous les auteurs. Sa fréquence varie entre 40 et 80 %. C'est habituellement une protéinurie de moyenne abondance, entre 2 et 5 g. par litre, mais qui peut être massive dans certains cas, atteignant ou dépassant les 20 g. par litre. Dans trois de nos observations, nous trouvons les chiffres de 9 g., 12 g. et 22 g. par litre. Elle peut être transitoire au début.

La protéinurie du myélome est généralement constituée de deux fractions : protéine de Bence-Jones et protéine ordinaire. Rarement, elle n'est représentée que par la protéine de Bence-Jones, ou, au contraire, par la protéine banale.

• La Protéinurie de Bence-Jones.

Elle est mise en évidence depuis longtemps par la réaction de Bence-Jones qui permet de la définir : protéine thermo-soluble qui se trouble vers 45-60°, se redissout à l'ébullition et se reprécipite au refroidissement ; elle se coagule par l'acide nitrique à froid. Communément appelée albumose, la protéine de Bence-Jones est actuellement considérée comme le produit de la synthèse incomplète des paraprotéines secrétées par les cellules myélomateuses.

La protéine de Bence-Jones est une protéine de faible poids moléculaire, de l'ordre de 35.000 environ. Elle a été considérée pendant longtemps comme le signe pathognomonique et nécessaire de la maladie de Kahler au cours de laquelle elle atteint des taux particulièrement élevés (1,30 g., 2,80 g., 9 g., 10 et 11 g. par litre dans nos observations). Mais il n'en est rien, car non seulement elle n'est pas constante dans le myélome multiple, mais encore elle s'observe tant dans les autres formes cliniques du myélome que dans diverses affections telles que lymphosarcome, leucémie lymphoïde chronique, ostéomalacie, métastases osseuses de cancers viscéraux, sarcome d'Ewing, cirrhoses, réticulose maligne, syndrome de Milkman ; à l'état de traces, il est vrai, dans ces derniers cas ; et cela depuis l'utilisation courante des techniques de recherche très sensibles que sont l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse des protéines urinaires. En effet, la mise en évidence de la paraprotéine dans les urines par les techniques classiques s'avère difficile. On la trouve ou pas, selon la méthode utilisée, et il faudrait dans de nombreux cas employer simultanément plusieurs méthodes différentes de recherche.

- L'électrophorèse montre que la paraprotéine de Bence-Jones est, en fait, un mélange de protéines, ou plus exactement un mélange de globulines bêta et gamma, le plus souvent, et d'albumine ordinaire en petite quantité.

- L'immuno-électrophorèse confirme ces données et, de plus, fait apparaître une communauté antigénique partielle entre la paraprotéine, les gamma et les bêta-globulines ; la mobilité électrophorétique de la paraprotéine a lieu dans la zone des bêta et des gamma-globulines. Cette communauté antigénique partielle explique que les immun-sérums antiprotéines sériques humaines soient capables de détecter la paraprotéine à la fois dans le sang et dans les urines ; elle explique aussi que la protéine de Bence-Jones décelée dans les urines provient du sérum et non du rein myélomateux, et que son passage dans l'urine est lié à son faible poids moléculaire, à un mécanisme physiopathologique plutôt qu'à une lésion rénale. Il est, dès lors, facile de faire le rapprochement entre cette paraprotéinurie et la dysprotéïnémie qui résulte de la sécrétion protéique anormale des cellules pathologiques de la maladie myélomateuse.

• L'albuminurie.

La présence d'albumine de poids moléculaire 70.000 environ, dans les urines, traduit, en règle, une lésion rénale profonde. Toutefois, alors que, pendant longtemps, on a cru que les urines normales ne contenaient pas d'albumine, des recherches récentes ont montré que cette notion n'était due qu'à la sensibilité insuffisante des méthodes de détection. Des techniques plus précises ont prouvé qu'il existe une protéinurie physiologique minime, de l'ordre de 80 à 100 milligrammes par 24 heures. Mais par quel mécanisme ? Il a été montré que le filtrat glomérulaire contient une concentration en protéines de l'ordre de 200 mg par litre ; cette protéine filtrée à travers la membrane des capillaires glomérulaires est en majeure partie réabsorbée par le tubule, comme toutes les substances à souil.

La réabsorption tubulaire a été étudiée en faisant passer à travers le néphron des protéines colorées au bleu Soudan. Elle se fait au niveau du tube proximal dont les cellules se colorent en bleu. Cette réabsorption dépendant des lois de filtration et de

diffusion, il est aisé d'imaginer que les lésions tubulaires, en entravant la réabsorption, aboutissent à l'augmentation plus ou moins importante de la protéinurie.

III°- Les autres altérations du fonctionnement rénal.

Elles sont objectivées par l'examen du culot urinaire d'une part, et par les épreuves fonctionnelles rénales d'autre part.

a)- Le culot urinaire montre la présence de cylindres hyalins et granuleux, de cellules épithéliales, de leucocytes et classiquement l'absence d'hématies. Mais, en fait, une hématurie microscopique est habituellement constatée. La cylindrurie était jadis considérée comme un signe d'altération des voies excrétrices rénales, notamment les tubules ; actuellement, sa signification est très controversée.

b)- Les épreuves fonctionnelles sont perturbées de façon précoce dans la plupart des cas, qu'il s'agisse des épreuves de concentration dilution, de l'élimination de la Phénol-sulfone-phtaléine, de la constante d'Ambard, du coefficient de Van Slyke, de la clearance de l'acide para-amino-hippurique ou de celle du mannitol. Elles affirment la néphrite et prouvent que l'insuffisance rénale, longtemps notée à un stade tardif et paraissant une complication, est au moins contemporaine des autres symptômes de la maladie.

Par ailleurs, le contraste est souvent frappant entre le taux discret de l'azotémie et l'intensité de perturbation des épreuves fonctionnelles. Autrement dit, le déficit fonctionnel est souvent plus important que ne le laisserait supposer le taux de l'azotémie. En voici trois exemples dans le tableau N° 2.

IV°- Pathogénie des lésions rénales.

De nombreuses théories ont été émises pour

T A B L E A U N° 2

ETUDE COMPAREE DE L'AZOTEMIE ET DES EPREUVES FONCTIONNELLES
RENALES

	Bibliographie (1)		Observation N° 5
	Homme de 43 ans	Femme de 43 ans	
<u>Urée sanguine</u>	0,60	0,38	0,25
Epreuve de concentration	Densité moyenne 1008	Densité moyenne 1029	
Constante d'Ambard	0,51	0,219	0,144
Epreuve de Van Slyke	Elimination moyenne 9,8 %	90 % (résultat en contradiction avec les autres épreuves)	
Epreuve de la P.S.P.	moins de 15 % après 60 minutes	45 % en 70 minutes	53 % en 75 minutes
Clearance du Mannitol (clearance glomérulaire)		34 cm3 (au lieu de 130)	
Clearance de l'acide PAH (clearance tubulaire)		210 cm3 (au lieu de 400)	

expliquer la pathogénie des lésions rénales du myélome. Nous n'en retiendrons que les trois principales d'entre elles :

- Théorie toxique : Nous avons vu que la protéinurie de Bence-Jones est due au faible poids moléculaire de cette protéine qui lui permet de passer facilement à travers le filtre glomérulaire sans qu'il y ait lésion rénale primitive. Selon la théorie toxique, cette protéine serait toxique pour le rein et engendrerait une véritable néphrite épithéliale chronique.

- Théorie mécanique : Elle aussi fait intervenir la protéine de Bence-Jones. Celle-ci entraînerait un blocage mécanique des canalicules rénaux par des cylindres hyalins de nature protéique résultant de sa précipitation au niveau des tubules.

Ces deux théories se heurtent à une sérieuse difficulté : le fait que la protéinurie de Bence-Jones n'est rencontrée que dans 50 % des cas, selon les différents auteurs, tandis que la néphrite est notée dans 70 % à 80 % des cas; C'est dire que la néphrite peut exister en l'absence de la paraprotéinurie.

- Théorie métabolique : Selon cette théorie, le syndrome rénal résulte d'un trouble du métabolisme général des protéines. Les produits de catabolisme des protéines secrétées par les cellules myélomateuses entraîneraient, au niveau du rein, des lésions de néphrose, ces produits étant représentés par des protéines de faible poids moléculaire 30 à 40.000, pouvant franchir aisément le filtre glomérulaire normal. Ces protéines précipiteraient au niveau des tubules et engendreraient secondairement la néphrite. Comme on le voit, cette théorie n'est qu'une sorte de synthèse des deux précédentes. Par ailleurs, nous savons que la protéine de Bence-Jones ne résulte pas d'un trouble de catabolisme, mais plutôt d'une anomalie de l'anabolisme.

V° - Evolution du syndrome rénal.

Elle est fort variable. Classiquement, elle aboutit à l'élévation progressive de l'urée sanguine et au coma urémique. Il n'est pas sans intérêt d'opposer le coma azotémique terminal du myélome à celui du mal de Bright. Si, dans les deux cas, le coma est progressif, et si le malade accuse des troubles digestifs et nerveux, dans le myélome il y a une diathèse hémorragique fréquemment observée, et relation entre l'intensité de l'anémie et le degré de l'azotémie ; il n'y a pratiquement pas d'hypertension ni de signes cardio-vasculaires, et ce n'est qu'exceptionnellement qu'on note des troubles de la diurèse (oligurie, anurie) ; tandis que le mal de Bright aboutit à la néphrite azotémique et hypertensive, la diathèse hémorragique y est rarement rencontrée, et l'anémie reste toujours modérée.

Bien souvent cependant, l'azotémie reste relativement stable pendant l'évolution et c'est une affection intercurrente ou le progrès de l'altération de l'état général et la cachexie qui emportent le malade.

VI° - Formes cliniques de l'atteinte rénale.

- Forme urémique : Elle mérite, selon nous, d'être bien connue, car il est assez exceptionnel que le diagnostic de myélome soit évoqué devant un malade en état de coma urémique. Elle a aussi l'inconvénient de prendre parfois le masque d'une néphrite essentielle et d'égarer le diagnostic.

- Forme albuminurique : L'atteinte rénale peut se réduire à une albuminurie isolée, plus ou moins importante, pendant longtemps. Cette albuminurie peut soit rester toujours isolée, soit dominer la symptomatologie jusqu'au jour où d'autres manifestations viennent révéler la maladie.

- Forme oedémateuse : Classiquement, la néphri-

te du myélome ne s'accompagne pas d'œdèmes ; mais, en fait, il n'est pas rare de constater des œdèmes plus ou moins discrets des membres inférieurs. Dans certains cas même, les œdèmes peuvent passer au premier plan. Toutefois, la néphrite œdémateuse isolée avec œdèmes des membres inférieurs importants, albuminurie élevée et azotémie normale est exceptionnelle.

- Forme hématurique : Classiquement aussi, l'hématurie ne fait pas partie du tableau de la néphrite du myélome. Cependant, une hématurie microscopique, se traduisant par la présence de quelques hématies dans les urines, est fréquente. Mais la forme hématurique avec hématurie macroscopique est très rare.

En conclusion de ce chapitre, retenons que le syndrome rénal du myélome est fréquent et se retrouve dans 70 à 80 % des cas. Il est souvent le symptôme révélateur de la maladie et, dans quelques cas mêmes, le seul symptôme. Il se présente comme une néphrite azotémique et albuminurique non hypertensive, avec la leucocyturie, hématurie microscopique fréquente, épreuves fonctionnelles rénales perturbées de façon particulièrement précoce.

Tous les auteurs ont souligné le polymorphisme de cette néphrite et la variabilité de son évolution. Il est des formes tellement précoces et qui se manifestent tellement longtemps avant les autres symptômes qu'elles arrivent à en imposer pour une néphrite essentielle. La protéinurie étant le maître-symptôme de cette atteinte rénale, il en résulte que, devant tout sujet adulte qui présente une protéinurie inexpiquée, surtout si elle est massive et si elle s'accompagne d'une anémie sans œdème et sans hématurie macroscopique, il faut penser au myélome et chercher à en faire la preuve, notamment par l'étude des épreuves fonctionnelles rénales et par l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse des protéines urinaires. C'est ainsi que bon nombre de myélomes sont des découvertes d'examens systématiques pratiqués chez des hyperalbuminuriques.

IV.- ÉTUDE COMPARÉE DES PARAPROTEINES SÉRIQUES ET URINAIRES

Les études les plus récentes de la dysprotéïnémie des myélomes ont été l'objet de nombreux rapports aux Journées scientifiques des 19 au 21 Novembre 1962. Elles ont amené à penser que les cellules myélomateuses élaborent trois types de protéines :

- des gamma-globulines immunes en petites quantités ;

- des globulines anormales ou paraprotéines, dont la mobilité électrophorétique est variable suivant le sujet et occupe des positions gamma le plus souvent, ou bêta, ou plus rarement alpha ;

- des protéines de Bence-Jones enfin, globuline dont le faible poids moléculaire (35.000 environ) permet leur passage dans les urines, comme nous l'avons déjà indiqué. Ajoutons que, pour J.M. FINE, le terme de protéine de Bence-Jones urinaire, autrefois réservé aux protéines urinaires précipitant à une température inférieure à 60° centigrades et thermosolubles par élévation de la température, englobe, selon les conceptions récentes, toute globuline existant soit à l'état isolé, soit en tant que fraction majoritaire accompagnée d'autres composants mineurs dans les urines des sujets atteints de myélome. La mise en évidence de ces globulines par l'électrophorèse des urines concentrées est extrêmement précieuse dans les cas de myélome sans altérations électrophorétiques sériques apparemment décelables.

Pour BUCHON, les protéines de Bence-Jones résultent d'une anomalie de la synthèse soit des paraprotéines myélomateuses principales, soit des gammaglobulines immunes, anomalie qui est probablement d'origine enzymatique. Autrement dit, pour une raison qu'on ne connaît pas encore actuellement, la biosynthèse n'a pu être menée jusqu'au terme de gammaglobulines immunes ou de protéines myélomateuses anormales principales et aboutit à la formation de globulines de petit poids moléculaire qu'on peut met-

tre en évidence dans le sang et dans les urines.

Mais SELIGMAN se demande si protéines de Bence-Jones et protéines myélomateuses principales sont réellement secrétées par les mêmes cellules ?

Concluons ce paragraphe en disant que toutes ces protéines aberrantes sériques ou urinaires sont le reflet de l'anarchie dans la biosynthèse protéique des cellules myélomateuses, reflet elle-même de l'anarchie qui existe au sein de la cellule plasmocytaire. Et il est permis de penser que cette anarchie pourrait avoir une origine plus profonde, comme, par exemple, une anomalie génétique.

Voici enfin, sous forme de tableau (N° 3), les résultats comparés de la mobilité électrophorétique de la paraprotéine sérique principale et de la protéine urinaire de Bence-Jones, d'après nos observations.

T A B L E A U N° 3

PARAPROTEINE SERIQUE ET PROTEINURIE DE BENGE-JONES
(D'après leur mobilité électrophorétique)

Observations	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13
Paraprotéine sérique	γ	γ	γ	γ	γ	γ	γ	γ	$\beta\gamma$	γ	$\beta\gamma$	$\alpha_2\beta_2$	γ^-
Paraprotéine urinaire de Bence-Jones	β	$\beta\gamma$	γ	Pas de protéinurie de Bence-Jones	β	Protéinurie de Bence-Jones, mais pas d'électrophorèse urinaire	γ	Pas de protéinurie de Bence-Jones	Pas de protéinurie de Bence-Jones	Protéinurie de Bence-Jones, mais pas d'électrophorèse des urines	Pas de protéinurie de Bence-Jones	$\alpha_2\beta_2$	γ

HISTO - PATHOLOGIE

Nous examinerons brièvement les renseignements fournis par l'examen histologique des tuméfactions osseuses, du tissu cérébral, des organes hémopoïétiques et surtout du rein myélomateux.

1°)- Les tuméfactions osseuses.

Les lésions rencontrées au niveau des tuméfactions osseuses rappellent celles du médullograme. Ce sont des nodules de couleur gris-jaunâtre, parfois brunâtre, généralement petits, multiples, sensiblement de même taille. Le tissu tumoral est composé de grandes plages nodulaires et de très peu de substances interstitielles. Ces nodules sont constitués de cellules petites, uniformes, arrondies, pseudo-plasmocytaires, dont le cytoplasme est moins foncé et plus acidophile que celui du plasmocyte normal, et dont le noyau qui remplit presque toute la cellule contient un amas de chromatine disposé suivant un système mal définissable, ou par des cellules de grande taille, à cytoplasme abondant et à noyau pâle, arrondi, ovalaire ou réniforme. On rencontre parfois des cellules à deux noyaux.

L'extension des lésions se fait de façon excentrique. La corticale et le périoste peuvent être atteints mais n'éclatent jamais comme dans les ostéosarcomes. Les tissus avoisinants sont rarement lésés.

2°)- Les tissus cérébraux.

Malgré l'importance et la fréquence bien connues des lésions osseuses de la boîte crânienne au cours des myélomes, les tissus cérébraux sous-

jacents ne sont que rarement atteints et l'extension des lésions osseuses aux méninges ne dépasse guère la dure-mère. Leur prolongation jusqu'à l'arachnoïde est exceptionnelle, a fortiori au tissu noble du cerveau. On observe un envahissement des enveloppes méningées par des nodules myélomateux et, dans certains cas, un épanchement arachnoïdien à type d'exsudat gélatiniforme.

Microscopiquement, les infiltrats cellulaires sont disposés en plages, en bandes, ou fou-trent l'adventice des vaisseaux et sont constitués de polynucléaires intacts et de cellules mononucléaires d'allure plasmocytaire, dont certaines ont l'aspect de plasmocytes typiques ; d'autres ont des noyaux volumineux ou monstrueux et peu de protoplasme ; d'autres encore, un noyau petit, très dense et pycnotique.

3°)- Les organes hémopoïétiques.

a/- La ponction-biopsie du foie montre une altération hépatique précoce à type d'infiltrat de cellules plasmocytaires et histiocytaires siégeant dans les espaces portaux ou dans les sinus, mais respectant la cellule hépatique elle-même. On note aussi, parfois, une surcharge du parenchyme en substance amyloïde.

b/- La ponction splénique décèle habituellement le même type d'altération qu'au niveau du foie.

c/- L'examen histologique des ganglions met également en évidence une prolifération de cellules plasmocytaires et une sclérose hyaline périvasculaire.

4°)- Le rein myélomateux.

Son étude fournit des renseignements histologiques particulièrement intéressants. Macroscopiquement, le rein est le plus souvent d'aspect normal, parfois diminué de volume. Mais la coupe fait voir une capsule épaissie, un parenchyme congestif, et une striation rouge des pyramides de Malpighi.

Microscopiquement :

- Les glomérules sont ou normaux ou altérés par une glomérulite prolifératrice avec aspect hyalin et épaissement de la capsule de Bowmann, réalisant parfois des images en "pain à cacheter".

- Les vaisseaux peuvent également être indemnes ou, au contraire, le siège d'une périvasculite discrète.

- Les tubules présentent une dégénérescence hyaline et granuleuse avec aplatissement des cellules épithéliales. La lumière des tubes est souvent dilatée et parfois oblitérée soit par des dépôts hyalins de nature protéique très dense, adhérant étroitement aux cellules épithéliales, à structure feuilletée, lamellaire, en forme de "bulbe d'oignon" ou évoquant les "corps amyloïdes de la prostate" ; soit, plus rarement, par des précipitations calciques cylindriques. Et il existe fréquemment une réaction péritubulaire lympho-giganto-cellulaire réactionnelle et macrophagique.

- Le tissu interstitiel est envahi par une sclérose diffuse avec petits infiltrats de cellules lympho-plasmocytaires et surcharge calcique, ou par une substance anhydre faiblement colorée en rose par l'éosine, dite substance amyloïde. On observe exceptionnellement une tumeur myélomateuse du rein.

En résumé, l'examen histologique du rein montre soit l'intégrité complète du parenchyme rénal, soit, le plus souvent, des signes de néphrite interstitielle avec infiltration du parenchyme par des cellules lympho-plasmocytaires et des dépôts de substances amyloïdes ou calciques.

FORMES CLINIQUES

Les formes cliniques du myélome sont nombreuses et les frontières de leur tableau symptomatique souvent imprécises. Nous avons vu les formes rénales, nous n'y reviendrons pas ; citons :

I°- Le myélome multiple des os.

Elle est la forme commune des myélomes qui a servi de fil conducteur à notre description. Nous n'insisterons pas davantage à son sujet.

II°- Le myélome solitaire.

Quelquefois, la maladie est limitée, du moins au début, réalisant un myélome solitaire, tumeur habituellement à plasmocytes dont la localisation peut être osseuse ou extra-osseuse.

= Les localisations osseuses sont plus fréquentes, et leur siège variable :

- . Voûte crânienne, pouvant se révéler par des manifestations cérébrales.
- . Base du crâne, pouvant donner au début un syndrome d'hypertension intracrânienne imposant la décompression, ou un diabète insipide.
- . Massif facial (os malaire, maxillaires).
- . Vertèbres, bassin, fémur, humérus, côtes.

= Les localisations extra-osseuses, plus rares, peuvent avoir une origine :

- . naso-pharyngée, bucco-pharyngée, gingivale, vélopalatine ;

. intestinale, ganglionnaire.

Voici un exemple caractéristique de manifestations cérébrales en rapport avec un plasmocytome crânien que nous empruntons à MONTERA (30) : Chez une fillette de 15 ans qui présentait par ailleurs une polydypsie marquée, la maladie paraît débiter par une douleur brutale dans le dos avec céphalées et vomissements. Puis, rapidement apparaissent des troubles de la vision et, une heure plus tard, une perte brutale de connaissance avec mouvements cloniques et morsure de la langue, suivie d'une phase stertoreuse et qui a entraîné l'hospitalisation. Cinq mois après, malaise, céphalées, vomissements et polydypsie la font hospitaliser à nouveau. Elle demeure plusieurs heures dans un état d'obnubilation qui fait place peu à peu à un état d'agitation extrême. Les crises convulsives se répétant confinent bientôt à l'état de mal qui cesse au bout de deux jours. Mais, dix jours plus tard, les céphalées réapparaissent ; l'état général décline rapidement, et l'enfant meurt dans un état de cachexie, dix mois environ après l'apparition des premiers symptômes.

Citons également un exemple de plasmocytome du maxillaire que nous devons à LEMPERIERE (22) : C'est une femme de 53 ans qui vient consulter pour une douleur dentaire s'accompagnant d'une tuméfaction vestibulaire gauche, avec anesthésie dans le territoire du nerf mentonnier (anesthésie complète au tact avec conservation de la sensibilité thermique). Un traitement radiothérapique est entrepris aussitôt, mais l'état de la malade s'aggrave très rapidement de façon presque foudroyante, et elle meurt un mois et demi après les premières manifestations cliniques.

Ajoutons que ces localisations maxillaires paraissent très fréquentes, qu'elles siègent surtout au niveau du maxillaire inférieur et plus rarement au niveau du maxillaire supérieur. La tuméfaction peut être uniquement intra-osseuse, dure, couverte d'une muqueuse saine, douloureuse spontanément ou à la pression, ou au contraire être extériorisée, gingivale, faisant corps avec le rebord alvéolaire, mais

recouverte d'une muqueuse saine.

= Toutes ces formes localisées se caractérisent par trois signes négatifs fondamentaux :

- myélogramme normal,
- électrophorèse normale,
- absence de protéinurie de Bence-Jones.

= De telles formes sont classiquement assez longtemps sensibles à la thérapeutique et particulièrement à la radiothérapie, et ne progressent que par étapes, souvent éloignées de plusieurs années. Les exemples que nous avons cités n'ont pas confirmé ces notions ; au contraire, l'évolution a toujours été rapidement mortelle. Il semble bien que, dans la majorité des cas, le myélome solitaire se transforme en myélome multiple dans les mois ou années qui suivent sa découverte, et qu'il est exceptionnel qu'un tel myélome ne se soit pas généralisé au bout de dix ans. C'est pourquoi cette généralisation doit toujours être recherchée par des examens répétés à intervalles réguliers (myélogramme, électrophorèse).

Le myélome solitaire donne-t-il des métastases à la manière d'un cancer ou représente-t-il la forme locale prédominante d'une affection générale ? De nombreux arguments ont été avancés en faveur des deux hypothèses, mais la seconde nous paraît plus vraisemblable.

Quoi qu'il en soit, la durée de survie à partir du moment où les premières manifestations cliniques ont été reconnues ne peut absolument pas être chiffrée. Elle est habituellement courte de quelques mois à deux ans, et d'autant plus courte que le sujet est plus jeune.

III°- La myéломatose diffuse décalcifiante.

A l'opposé, le processus myélomateux peut être d'emblée diffus et réaliser la "myéломatose diffuse décalcifiante" isolée par WEISSENBACH et LIEVRE en 1938. C'est une forme purement radiologique, marquée

par une décalcification généralisée du squelette sans lésions géodiques. Mais, en réalité, les lésions sont souvent mixtes, et l'on rencontre fréquemment, à côté des images de décalcification diffuse, de nombreuses microlacunes, en particulier au niveau du crâne.

IV°- Le myélome en nappe.

Parfois, l'envahissement en nappe du squelette par les coulées plasmocytaires se traduit par une transparence toute particulière des os, bien visible au niveau du crâne, surtout par la translucidité qui existe entre les tables internes et externes de la voûte, lesquelles ne sont nullement déformées, donnant l'impression d'une plaque de verre que l'on observe par la tranche. C'est cette intégrité absolue de la corticale qui n'est ni érodée ni perforée ni soufflée qui a conduit G. MARCHAL et L. MALLET à individualiser le myélome en nappe. Selon ces auteurs, les plasmocytes progressent en vastes coulées le long des espaces médullaires au lieu d'attaquer et de se frayer des brèches à travers les canaux de Havers, comme dans les autres formes de myélomes.

V°- Les cryptoleucoses à plasmocytes.

Lorsque l'envahissement plasmocytaire est plus viscéral qu'osseux, l'hépatosplénomégalie, la polyadénopathie, l'anémie, la fièvre sont de règle et il y a passage intermittent de plasmocytes dans le sang. Ces cryptoleucoses à plasmocytes forment les chaînons qui relient le myélome osseux à la leucose à plasmocytes. Ces formes peuvent compliquer un plasmocytome isolé ou s'associer à une forme géodique dont elles hâtent l'évolution.

VI°- Les leucoses à plasmocytes.

Se caractérisent par une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse et des organes hématopoïétiques, et une plasmocytose sanguine importante de 10 à

70 %. Les signes cliniques tiennent à la fois du myélome et de la leucémie ; ce sont :

- hépato-splénomégalie,
- adénopathies fréquentes,
- anémie importante,
- fièvre élevée,
- hémorragies profuses et purpura,
- douleurs osseuses et tumeurs palpables,
- épanchements pleuraux et oedèmes parfois,
- altération rapide et profonde de l'état

général.

La radiographie révèle presque toujours l'existence d'une décalcification diffuse du squelette avec des microgéodes disséminées.

Ces formes sont rapidement mortelles et la thérapeutique n'obtient généralement que des résultats superficiels et passagers.

VII°- La dysglobulinémie maligne hémorragipare.

Décrite par J. BERNARD en 1952, elle apparaît comme la forme hémorragique du myélome, étant donné que la dysglobulinémie est le syndrome biologique fondamental du myélome et que les hémorragies sont fréquentes au cours de cette affection, comme nous l'avons déjà indiqué. Ces hémorragies ne sont habituellement pas menaçantes par elles-mêmes et dont généralement au second plan. Elles peuvent, dans certains cas, dominer la symptomatologie, s'accompagner de thrombopénie et de troubles de l'hémostase, et traduire l'étouffement médullaire par un processus myélomateux très étendu, ou l'action irritative de la dysglobuline sur les capillaires sanguins.

VIII°- La maladie de Waldenström.

Les complications hémorragiques des myélomes constituent, à notre avis, une excellente forme de transition entre le myélome multiple et le syndrome de Waldenström qui lui fut opposé pendant très longtemps. De quoi s'agit-il exactement ?

WALDENSTROM isolait, en 1944, un syndrome qui réunit :

- Cliniquement :

- . asthénie, douleurs thoraciques,
- . splénomégalie et adénomégalie importantes,
- . hémorragies constantes, en particulier épistaxis à répétition.

- Radiologiquement :

- . absence de lésions osseuses.

- Histologiquement :

- . une réaction lymphocytaire médullaire et ganglionnaire.

- Biologiquement :

a)- Dans le sang, hyperprotidémie très élevée, environ 150 g. p. 1.000, avec hyperglobulinémie. L'ultracentrifugation montre que cette hyperglobulinémie est faite de l'augmentation considérable d'une globuline de poids moléculaire très élevé, une macroglobuline habituellement en petite quantité dans le sérum normal. Cette macroglobuline est une bêta-2 globuline, caractère qui la différencie, par exemple, de la macroglobuline que l'on peut constater au cours de la néphrose lipoïdique et qui est une alpha-2 globuline.

b)- Dans les urines, absence de protéine thermosoluble, mais des traces de protéines ordinaires.

- En somme, ce syndrome paraît se distinguer du myélome par :

- . des hémorragies constantes,
- . l'absence de lésions osseuses,
- . des lésions histologiques différentes, notamment pas de plasmocytose médullaire,
- . et surtout le trouble humoral constitué par la macroglobulinémie, et son pronostic plus favorable, l'évolution de la maladie de Waldenström serait plus lente.

- Mais, en réalité, cette opposition est, selon nous, plus apparente que réelle et le tableau décrit par WALDENSTRÖM est loin d'être constant, car :

1°- Il existe des syndromes de Waldenström avec lésions osseuses et, à l'inverse, des myélomes avec atteinte osseuse discrète et lésions viscérales prépondérantes.

2°- Les hémorragies sont fréquemment notées au cours des myélomes et parfois même en constituent le symptôme majeur.

3°- La présence de plasmocytes et de noyaux nus est parfois rencontrée dans certaines macroglobulinémies et quelquefois même d'autres cellules de la lignée histio-plasmocytaire ; et, inversement, il est banal de constater, au cours des myélomes, la présence de noyaux nus et de cellules lymphoïdes non seulement dans la moelle mais encore et surtout dans d'autres viscères, en particulier le foie, comme l'ont révélé certaines ponctions-biopsies.

4°- L'électrophorèse peut déceler, chez les malades atteints de macroglobulinémie, la présence de gammaglobulines anormales, ce qui explique l'éventuelle constatation d'une protéinurie de Bence-Jones. Mais nous savons déjà que la protéinurie thermosoluble peut manquer au cours du myélome.

5°- L'ultracentrifugation même n'apporte pas d'argument décisif, car d'authentiques macroglobulinémies ont été décelées au cours de myélomes indiscutables. Certes, DEUTSCH et MARTON ont établi une différence entre les macroglobulines des myélomes et celles de la maladie de Waldenström, mais les critères auxquels ils se réfèrent (constante de sédimentation et comportement après dépolymérisation par rupture de liaisons S--S) sont peu probants.

De nombreux auteurs pensent avec MICHON que la maladie de Waldenström est une maladie de système caractérisée par une prolifération réticulaire diffuse et envahissante. G. MARCHAL et G. DUHAMEL

écrivent que le cadre de la maladie de Waldenström reste encore assez incertain. Des altérations osseuses peuvent être observées dans certains cas de macroglobulinémie. L'ultracentrifugation, sur laquelle se base essentiellement la mise en évidence des macroglobulines, a pu déceler un petit contingent de globulines de haut poids moléculaire dans certains types de myélome. Les myélomes avec cryoglobulinémie et hémorragies constituent une étape intermédiaire entre les deux affections. Ainsi, tous les termes de transition peuvent exister entre myélomes et macroglobulinémies, justifiant le groupement de ces affections le terme global de dysprotéinémies. WALDENSTRÖM lui-même considère que myélome et macroglobulinémie sont l'expression, à des stades différents, d'un même processus morbide.

Ces considérations d'une part, les variétés de la maladie myélomateuse et le polymorphisme de leurs manifestations cliniques, radiologiques, hématologiques et humorales d'autre part, nous autorisent à inclure le syndrome de Waldenström dans le cadre des myélomes, et à n'en faire qu'une simple forme clinique, au même titre que le myélome solitaire ou la dysglobulinémie maligne hémorragipare.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le myélome doit être distingué d'un certain nombre d'affections qui peuvent lui ressembler. Il faut donc éliminer :

I - Affections osseuses.

1°) - L'ostéomalacie,
qui entraîne :

- des douleurs diffuses, non systématisées, prédominant sur les parties portantes du squelette (région lombo-sacrée, fesse, creux inguinal, membres inférieurs) ;

- des déformations squelettiques (cyphose, cypho-scoliose, augmentation de l'ensellure lombaire, coxa vara, genu valgum, déformations du bassin, incurvations des os longs, etc...) ;

- de l'asthénie, des courbatures et une impotence de plus en plus marqué.

Mais c'est une affection surtout féminine, caractérisée par un déficit humoral en sels phosphocalciques. Il en résulte que la calcification des travées osseuses est incomplète et une partie du tissu ostéoïde reste non minéralisée, formant les classiques "bordures ostéoïdes" visibles à la radiographie. La radiographie révèle aussi l'augmentation de la transparence des os, des zones claires et des zones densifiées, des images trabéculaires, l'enfoncement des cavités cotyloïdes réalisant le bassin en "cœur de carte à jouer" et, plus rarement, les

images caractéristiques de Looser-Milkman : fissures claires sous forme de pseudo-fracture, d'encoche, de coup d'angle, entamant l'os, siégeant électivement sur les branches ischio et ilio-pubiennes, le col du fémur, de façon généralement symétrique.

C'est surtout l'examen biologique qui confirme le diagnostic par le syndrome humoral suivant :

- calciurie offondrée,
- calcémie normale ou peu abaissée,
- phosphorémie et phosphaturie normales,
- phosphatases alcalines souvent augmentées (7 à 15 U.B.),
- épreuve d'hypercalciurie provoquée et épreuve de surcharge en vitamine D2 négatives, de même que les épreuves hormonales de Lichwitz et le test au phytate de soude.

2°)- L'ostéose parathyroïdienne de Recklinghausen, se manifeste cliniquement par :

- des douleurs osseuses, augmentées par la marche et la station debout, pouvant devenir particulièrement atroces en un point localisé du squelette (région lombaire, membres inférieurs) et empêcher tout sommeil ;
- des tuméfactions osseuses localisées le plus fréquemment au tibia, à l'avant-bras, à la mâchoire (réalisant l'ostéite fibreuse des maxillaires ou maladie de Ruppe) ;
- des déformations squelettiques, et
- des fractures spontanées, survenant au moindre choc, pouvant révéler la maladie ;
- de l'asthénie, de l'hypotonie, de la pâleur.

Cette maladie atteint, elle aussi, surtout le sexe féminin entre vingt et trente ans. Le diagnostic repose non pas tant sur l'examen radiologique, qui montre des plages opaques, des lacunes claires, des géodes fibrokystiques multiples, un aspect flou, opacité ou de fumée s'élevant des parois crâniennes, et

parfois un simple aspect verrouillé ou une décalcification diffuse, que sur le syndrome humoral caractérisé par :

- hypercalcémie,
- hypercalciurie et hypercalcémie fécale,
- hyperphosphaturie,
- hypophosphorémie,
- augmentation de la phosphatase alcaline.

3°)- L'ostéite déformante hypertrophique de Paget

est une maladie du sujet âgé débutant généralement après 60 ans. Les deux sexes peuvent être atteints également, quoique pour SCHWORL l'homme soit plus souvent frappé que la femme. Elle se traduit par :

- des douleurs osseuses habituellement peu intenses, localisées en général aux os atteints (bassin, colonne dorso-lombaire, fémur, tibia, etc.), mais quelquefois radiculaires de type sciatique, crural ou cervico-brachial ;

- des déformations squelettiques tardives et souvent inconstantes, frappant surtout les membres inférieurs, le crâne et le tronc. Dans la maladie de Paget ancienne, le sujet prend un aspect simiesque caractéristique, avec le crâne trop gros par rapport à la face, et les membres incurvés qui paraissent trop longs par rapport au tronc tassé ;

- des fractures spontanées ;

- des troubles vaso-moteurs, plus rares.

C'est la radiographie qui fait le diagnostic, car il n'y a pas de maladie de Paget sans signes radiologiques. Les lésions sont en règle asymétriques, parcellaires, localisées surtout au niveau du bassin, de la colonne lombaire, des fémurs et du crâne. Ce sont essentiellement : épaississement des corticales élargissant l'os, aspect fibrillaire de la trame, bouleversement architectural, condensation floconneuse, aspect ouaté, zones claires, kystiques, diversement associés plus ou moins anarchiquement suivant les os.

L'augmentation du taux des phosphatases alca-

lines, bien que non spécifique et inconstant, représente un signe de valeur.

Enfin, en cas de doute ou surtout d'atteinte localisée, la biopsie apporte un appoint précieux en révélant la structure en mosaïque.

4°)- La maladie de Hand-Schuller-Christian,

ou dysostose crânio-épiphysaire, est une maladie du jeune garçon surtout. Elle se caractérise par une ostéoporose lacunaire prédominant au niveau du crâne, de la région trochantérienne et des ailes iliaques. Elle associe grosse tête, lacunes ostéopériostiques, perforations de la voûte crânienne à bords taillés à pic, à l'emporte-pièce ou polycycliques, lésions condensantes, fractures spontanées. Mais elle comporte des signes particuliers qui la font reconnaître :

- cliniques :

- exophtalmie uni ou bilatérale,
- diabète insipide par compression hypophysaire,
- arrêt de croissance avec infantilisme, hypotrophie, eczéma séborrhéique ;

- radiologiques :

- aspect en carte de géographie des os de la voûte, frontal et pariétal surtout ;
- selle turcique agrandie, à contours flous.

- biologiques : hypercholestérolémie, accumulation de complexes lipcholestériniques dans les os, la peau, les ganglions, le foie, le pancréas.;

- histologiques : cellules xanthomateuses, spumeuses, infiltrées par des esters du cholestérol.

5°)- L'ostéite fibrokystique disséminée des os

ou syndrome d'Albright, se rencontre chez des sujets jeunes du sexe féminin essentiellement. Il est fait de lésions d'ostéite de topographie irrégulière, en général unilatérales, du moins au début, et siégeant de préférence au membre inférieur ou supérieur, au thorax, au crâne ; de fractures spontanées ; d'hypertrophies osseuses localisées ou diffuses (crâne, ma-

xillaire surtout), d'incurvations osseuses.

Il s'accompagne de troubles pigmentaires (plâcards jaunes ou bruns localisés surtout à la nuque, le dos, les lombes, la cuisse, du côté des lésions osseuses ou prédominant de ce côté), de troubles de dysfonctionnement endocrinien : puberté précoce, léger trouble de croissance, et d'un syndrome humoral caractérisé par :

- . tendance à l'hypercalcémie,
- . hyperlipémie et hypercholestérolémie,
- . légère augmentation des phosphatases alcalines.

Dans la maladie de Jaffé-Lichtenstein, sa forme mineure, les lésions osseuses sont pures, sans taches pigmentaires ni troubles endocriniens.

6°)- Les cancers osseux

posent parfois des problèmes diagnostiques difficiles, qu'il s'agisse de cancers multiples des os :

- . ostéosarcomes à métastases multiples,
- . métastases multiples du sarcome d'Ewing,

ou de métastases osseuses de certains épithéliomas viscéraux, d'autant plus que l'on peut voir, au cours de ces métastases cancéreuses, une protéinurie de Bence-Jones ou une macroglobulinémie ou une plasmocytose médullaire, et que, surtout, certaines cellules cancéreuses peuvent avoir l'aspect d'une cellule de Mott, plasmocyte dégénéré, faisant alors évoquer le myélome à cellules de Mott. Le diagnostic repose, dans ces cas, sur le groupement de tout le faisceau des examens complémentaires.

7°)- Plus rarement :

a)- La tuberculose osseuse kystique multiple. Mais, en fait, les examens biologiques rétablissent facilement le diagnostic.

b)- Les tumeurs à myéloplaxes, posant essentiel-

lement le diagnostic avec le myélome solitaire du maxillaire. L'examen histologique est indispensable.

II - Dysglobulinémies.

1°)- Affections non malignes :

- Maladies du collagène :
 - polyarthrite chronique évolutive,
 - lupus érythémateux aigu disséminé ;
- Ostéomalacie ;
- Syndrome de Looser-Debray-Milkman ;
- Néphroses ;
- Cirrhoses du foie.

2°)- Affections malignes :

- Leucoses (leucémie lymphoïde chronique surtout) ;
- Lymphosarcomes ;
- Epithéliomas ;
- Réticuloses malignes.

D I A G N O S T I C P O S I T I F

Le diagnostic de myélome est souvent difficile, car les myélomes n'ont pas de symptômes propres en quelque sorte, mais une symptomatologie d'emprunt à de nombreuses affections, et leur polymorphisme est extrême. De plus, les manifestations cliniques apparaissent habituellement au hasard des déficiences des autres appareils ou de la pathologie antérieure du malade.

Certains signes cliniques, bien que non pathognomoniques, constituent toutefois une indication de valeur. Ce sont :

- anémie intense,
- hémorragies à répétition,
- douleurs diffuses, mal systématisées,
- altération très marquée de l'état général,
- amaigrissement important,
- asthénie profonde, physique et psychique.

Mais on doit penser plus particulièrement au myélome devant les symptômes ou le groupement des symptômes suivants :

- des douleurs sciatiques survenant à la suite d'un traumatisme minime,
- des accès fébriles à répétition,
- une albuminurie inexpliquée qui dure (doit toujours faire rechercher la protéinurie de Bence-Jones),
- une azotémie qui ne fait pas sa preuve, surtout si elle s'accompagne d'anémie et de douleurs osseuses,
- une vitesse de sédimentation très accélérée, dépassant 100 à la première heure,
- enfin, une plasmocytose sanguine, découverte au cours d'une numération-formule sanguine systématique.

Tout symptôme évocateur fera rechercher la certitude du diagnostic et pratiquer :

- radiographie de tout le squelette, et d'abord le crâne et le thorax. Il ne faut pas omettre de scruter les clavicules et les côtes, surtout pour déceler les "soufflures" ;
- numération-formule sanguine ;
- vitesse de sédimentation ;
- azotémie ;
- médullogramme ;
- examen des urines et surtout recherche de la protéinurie thermosoluble par la méthode de Bence-Jones, mais aussi par l'électrophorèse des urines ;
- électrophorèse et ultracentrifugation des

protéines sériques.

Plus rarement, on devra avoir recours à la biopsie d'un élément suspect ou à des techniques biochimiques plus spécialisées.

T R A I T E M E N T

Le traitement des myélomes présente les mêmes orientations thérapeutiques que celui des leucoses ; il est tout aussi décevant.

I - LA CHIRURGIE

Les indications de la chirurgie sont limitées à l'ablation d'un myélome solitaire, et, dans les cas de souffrance cérébrale ou de syndrome d'hypertension intra-crânienne, aux interventions de décompression.

II - LES ANTIMITOTIQUES

1°)- Les radiations.

a)- Radiothérapie (rayons X).

. Radiothérapie locale : ses indications sont réservées à certaines formes localisées, uni ou pauci-tumorales au début, avant toute métastase évidente ; elle est toujours pratiquée après la cure chirurgicale d'un plasmocytome solitaire.

. Téléradiothérapie générale : elle est pratiquement abandonnée aujourd'hui, à cause de ses inconvénients actuellement bien connus.

b)- Cobaltothérapie : est pratiquement abandonnée également.

c)- Isotopes radio-actifs.

. Phosphore radio-actif (P32) : a été largement employé avant que l'on ne mesure les risques d'anémie qu'entraîne son utilisation. Ses résultats n'ont pas été bien probants.

. Strontium et arsenic radio-actifs : ont été essayés surtout aux Etats-Unis et n'ont abouti qu'à des échecs.

Toutes les formes de radiothérapie sont contre-indiquées dans les leucémies à plasmocytes.

2°)- La chimiothérapie.

a)- Les composés de la diamidine.

. Lobamidine ou pentamidine : Ces produits, utilisés avec succès dans la maladie du sommeil et les leishmanioses, semblent freiner le développement des cellules myélomateuses. Ils améliorent aussi l'état général, mais leur résultat est éphémère.

Ils se présentent sous forme de poudre à dissoudre extemporanément et à injecter par voie intra-musculaire.

- La première injection est de 1 mg. par kilo.

- La deuxième injection est de 2 mg. par kilo.

- Les injections suivantes, de 2,5 mg. à 4 mg. par kilo. La cure comprend 8 à 10 injections.

Les injections doivent être pratiquées sur le malade couché, à cause de la possibilité d'un petit choc hypertensif. Il est recommandé d'administrer préventivement de l'adrénaline par linguale ou une injection d'épinéphrine ou d'atropine pour éviter les réactions vaso-motrices, et d'instituer un régime de restriction protidique pendant la cure.

Les inconvénients sont avant tout l'exacerbation d'une insuffisance rénale préexistante, une atteinte généralement discrète du trijumeau, du nerf auditif et du glosso-pharyngien.

• Stilbamidine : est administrée soit par voie intra-veineuse, soit par voie intra-musculaire (avec adjonction d'un anesthésique) aux doses successives de 0,05 g, 0,10 g, puis 0,15 g tous les jours ou tous les deux jours.

b)- Les antimoniaux pentavalents :

• Glucantine : également actif dans les leishmanioses, s'emploie par voie intra-musculaire à la dose de 0,10 g par kilo, par injection et par jour, en cures discontinues de 10 à 15 injections, les cures étant espacées de six semaines au moins.

On surveillera l'apparition de signes d'intolérance :

- crampes musculaires,
- toux, exagération des réflexes,
- contrôle de la T.A. tous les jours,
- E.C.G. avant et au cours du traitement.

Les signes d'intolérance cardiaque se manifestant par : allongement de S.T, aplatissement ou inversion de l'onde T.

c)- L'uréthane : a été, avec le phosphore radio-actif, le grand médicament classique des myélomes. On l'utilise le plus fréquemment par voie buccale, d'abord une solution contenant 0,50 g. de produit par cuillerée à café, diluée dans un verre d'eau, après les repas ; puis, plus tard, des tablettes dosées à 0,30 g. La dose quotidienne initiale varie entre 1, 5 g. et 2 g. en trois prises ; on l'augmente ensuite progressivement jusqu'à la limite de la tolérance du sujet.

L'uréthane donne des améliorations cliniques appréciables et une diminution notable de la V.S., mais son action sur les lésions osseuses est très discutable. Elle entraîne des troubles digestifs fréquents : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, obligeant à diminuer les doses de manière importante ou à arrêter le traitement, et, dans quelques cas même, une élévation de l'urée sanguine. Son inconvénient majeur est d'entraîner une leucopénie et

parfois une thrombocytopénie.

Par voie intra-veineuse, sous forme de solution injectable de chlorhydrate de quinine et d'éthyluréthane, le médicament est mieux toléré, mais, par contre, la leucopénie est plus fréquente.

d)- Les moutardes à l'azote :

• Le myléran ou misulban : utilisé par voie buccale à raison de 3 comprimés par jour, soit 1 comprimé à chaque repas, donne une amélioration de l'état général avec atténuation des douleurs. Ce produit étant doué d'une forte activité cytotoxique, il faut surveiller chaque semaine la formule sanguine, y compris les plaquettes.

• Le melphalan : cette nouvelle moutarde a été employée par le service du Professeur J. BERNARD, à raison de 2 comprimés par jour pendant 6 jours.

On fait un examen radiologique complet du squelette, une clearance de l'urée, une numération des hématies et leucocytes/minute dans les urines, puis on soumet le malade à la cure de melphalan. Deux semaines après la cure, on fait une nouvelle V.S. et électrophorèse, numération-formule, et myélogramme, et, quatre semaines après la cure, des clichés osseux des zones antérieurement lacunaires.

Après deux cures de ce produit pratiquées à six semaines d'intervalle, chez une de nos malades (Observation N° 10), on constatait une chute remarquable de la V.S. à 15/18, la normalisation de l'électrophorèse et, en même temps, la disparition de l'albumosurie. Mais le traitement n'avait pas eu d'effet sur les lésions osseuses.

Ce produit n'est pas encore commercialisé en France.

e)- Les antifoliques :

• Aminoptérine : s'administre par voie buccale, à raison de 3 comprimés par jour. La formule

sanguine doit être contrôlée tous les jours, et la muqueuse buccale examinée deux fois par jour, à la recherche de lésions ulcéro-nécrotiques qui feraient arrêter le traitement. Ce produit entraîne des troubles digestifs : anorexie, vomissements, diarrhée, qui constituent des signes d'alarme.

f)- L'endoxan : constitue une forme de transport inactive d'éléments cytostatiques et cytotoxiques de moutardes azotées, libérant ses groupements actifs dans les tissus néoplasiques en épargnant les tissus sains. Son action freinatrice dans l'évolution des cancers nous a conduit, dans le service du Docteur FUMERY, à l'Hôpital de Fontainebleau, à l'utiliser dans un cas de myélome. Il semble ralentir l'évolution de la maladie, mais il est trop tôt pour en juger.

Il s'administre de préférence par voie intra-veineuse, à la dose de 100 à 200 mg. par jour, tous les jours ou tous les deux jours selon la tolérance du sujet. Il faut surveiller la formule blanche, et le traitement doit être arrêté si la leucopénie descend à 50 % de sa valeur normale. Actuellement, on lui adjoint volontiers le Flacitran comme protecteur de la lignée blanche.

III - LES HORMONES.

1°)- L'A.C.T.H. s'utilise à la dose de 100 à 150 mg. par jour. On lui préfère cependant :

2°)- Les dérivés cortisoniques, plus maniables :

. Cortisone, à la dose de 150 mg. par jour. Elle entraîne peu de modifications des images radiologiques et de la dysprotéïnémie, mais la sédation rapide des douleurs, la reprise très nette de l'appétit et l'amélioration souvent spectaculaire de l'état général. Elle n'agit pas sur le syndrome humoral, mais, par contre, est très efficace sur le syndrome hémorragique...

Les fortes doses obligent à instituer un

régime déchloruré strict et à surveiller l'azotémie, la glycémie, la tension artérielle. Car la cortisone peut faire apparaître oedèmes, hypertension artérielle, augmentation de l'albuminurie. Aussi est-elle contre-indiquée en cas d'atteinte rénale notable avec forte azotémie. Mais les dangers les plus redoutables sont l'éclosion brutale de foyers infectieux latents et de foyers tuberculeux à évolution rapide. Dans une de nos observations, le malade est mort, sous traitement cortisonique, d'une tuberculose massive de la rate. Ces risques conduisent à toujours associer à la corticothérapie un traitement antibiotique antibactérien et anti-tuberculeux. On a bien prétendu que la corticothérapie ne réveillait pas la tuberculose, mais, prolongeant la vie du malade, permettait à la tuberculose de se manifester ; cela ne paraît pas très convaincant.

Les perforations gastriques ou intestinales post-cortisoniques sont maintenant bien connues, surtout en cas d'ulcère ancien ou de localisation gastro-intestinale de la maladie. Il convient de faire un bilan radiologique gastrique avant d'employer les corticoïdes, et de guetter les moindres signes d'intolérance gastro-intestinale. Les simples brûlures digestives s'atténuent sous l'action de médications anti-acides comme le phosphalugel.

Enfin, la corticothérapie est contre-indiquée en cas d'atteinte psychique.

- Cortancyl : a les mêmes indications et les mêmes avantages que la cortisone, mais il est mieux toléré et présente un peu moins d'inconvénients. On prescrit habituellement au début une dose de charge de 40 mg. par jour, que l'on diminue progressivement jusqu'à la dose minima active, c'est-à-dire qui laisse le malade dans un état de bien-être satisfaisant. On en arrive ainsi souvent à pouvoir assouplir le régime.

- Les autres dérivés cortisoniques (décadron, médrol, triamcinolone) ne paraissent pas supérieurs au cortancyl.

3°)- Les hormones génitales :

. Les oestrogènes de synthèse : ont été préconisés ; leur efficacité est discutable.

. Les androgènes : par contre, par leur action sur le métabolisme protidique, apportent une régression des douleurs et une amélioration nette de l'état général. On peut prescrire, par exemple, du stérandryl à la dose de 50 mg. en injection intramusculaire tous les deux jours.

IV - MÉDICATION DE RECONSTITUTION.

1°)- Les transfusions sont, dans bien des cas, le seul recours vraiment utile. Elles réparent l'anémie et contribuent à améliorer l'état général.

2°)- Les extraits hépatiques.

3°)- La vitaminothérapie (vitamine C, hydrosol polyvitaminé).

4°)- La calcithérapie : le traitement vitamino-calcique entraîne parfois à lui seul la sédation des douleurs.

5°)- Les hydrolysats de protéines.

V - ANTIBIOTIQUES.

VI - TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CÉRÉBRALES.

Elles nécessitent, en plus du traitement général, des médications symptomatiques des céphalées, des crises comitiales, de l'hypertension intra-crânienne et des troubles psychiques. Suivant le cas, on aura recours aux barbituriques, à la chlorpromazine, le chloral, le phénergan ou le sulfato de magnésie. Rappelons que les manifestations psychiatri-

ques constituent une contre-indication à la corticothérapie.

En pratique, on peut adopter le schéma thérapeutique suivant :

. Chirurgie et radiothérapie post-opératoire sur une tumeur localisée.

. Traitement général :

- Cortancyl,
- Endoxan,
- Transfusions, à la demande,
- Traitement vitaminocalcique,
- Antibiotiques,
- Antalgiques variés éventuellement.

. Rappelons que, dans les leucémies à plasmocytes, les corticoïdes à hautes doses et les transfusions représentent généralement le seul traitement possible.

Enfin, en tenant compte à la fois du caractère rapidement fatal de la maladie dès qu'elle a dépassé le stade infra-clinique et infra-biologique - lequel est certainement assez long - et des rémissions spontanées, nous pouvons souligner, d'après nos observations, l'action indéniable de la corticothérapie, du distilbène, du melphalan (Observation n° 10) et, dernière en date mais sans un recul suffisant, celle de la cure de l'endoxan-flacétran (Observation n° 12).

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° 1

Madame ES... Jeanne, 63 ans.

Entre dans le service du Docteur FUDERY au Centre hospitalier de Fontainebleau, le 11-3-1955, pour anémie, douleurs osseuses et amaigrissement de cinq kilos depuis six mois.

L'examen clinique révèle un poids à 40 kilos, un état d'agitation, une douleur dans la fosse lombaire droite sans contact lombaire. La tension artérielle est à 10/7.

Examens complémentaires :

- Sang : anémie hypochrome à 2.500.000 globules rouges. Urée = 0,80 g.
- Urines : albumine 2 g.; cylindres granuleux et épithéliaux ; présence d'hématies et de leucocytes.
- Radiographie pulmonaire : rien à signaler.

Il fut porté le diagnostic de néphrite chronique et, sous l'influence du traitement, la malade paraissait aller mieux. Mais la répétition des examens de laboratoire devait trahir la persistance de l'anémie et l'aggravation de l'atteinte rénale marquée par l'élévation de l'urée sanguine et l'augmentation de l'albuminurie.

Bientôt, le caractère précaire de l'amélioration devait se démasquer complètement et, le 8 Avril, la malade ne s'alimentait plus. C'est alors que la ponction sternale, en révélant une plasmocytose mé-

dullaire massive, devait rétablir le diagnostic. "Le frottis, disait le biologiste, se présente dans l'ensemble comme une nappe continue de plasmocytes, à l'exception de rares autres cellules. Les plasmocytes ont le caractère de plasmocytes adultes très typiques (mitoses nombreuses) ; 10 % environ sont peu différenciées et présentent des noyaux plus jeunes". D'autres examens ont été effectués :

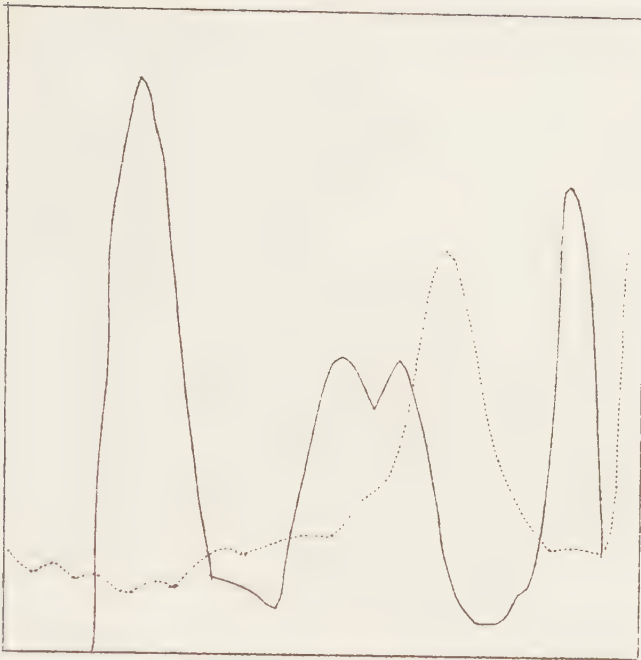
- Sang : anémie,
 plasmocytose à 2 %.
- Urines : mise en évidence de l'albumine de Bence-Jones.
- Radiographie du bassin et de la colonne dorso-lombaire :
 - . montre de nombreuses micro-géodes ;
 - . il faut noter que, sur la radio pulmonaire du 16-3-1955, on peut voir de nombreuses microgéodes sur les côtes, le tiers externe de la clavicule, l'acromion et l'humérus des deux côtés, et, au niveau du parenchyme pulmonaire, des images réticulaires et micronodulaires diffuses qui n'avaient pas attiré l'attention.

Evolution :

Un traitement par l'A.C.T.H. et quelques transfusions amènent, pendant huit jours, euphorie et reprise de l'appétit. Cependant, les douleurs réapparaissent bientôt et des oedèmes malléolaires s'installent. Des fractures spontanées de côtes, des douleurs abdominales, une parotidite bilatérale compliquent l'évolution. Les lésions osseuses et pulmonaires deviennent plus caractéristiques. L'A.C.T.H. est remplacé par de l'hydrocortisone ; le traitement par l'uréthane est mal toléré.

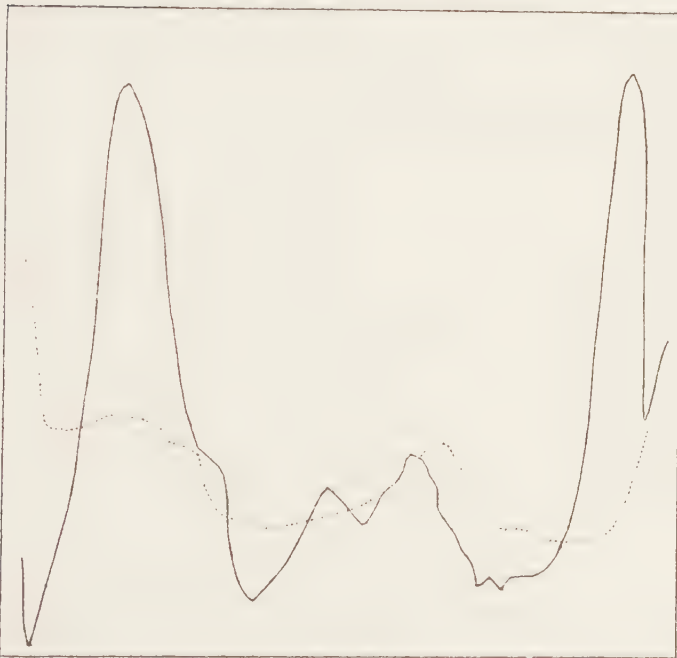
Examens complémentaires du 4-8-1955 :

- Electrophorèse : Protides totaux : 74,5 g o/100
- Albumine 26,5 g
- Globulines 48 g
- Alpha 1 4,1
- Alpha-2 10



OBSERVATION N° 1 : α_2 - β_1 myélome

Electrophorèse sérique ———
" urinaire



OBSERVATION N° 2 : γ - myélome

Electrophorèse des protéines sériques et urinaires
(le 22-5-1957)

Bêta 14,9

Gamma 19

- Tests de floculation :

Gros	0,4
Ducci	1
Kunkel phénol	42°
Kunkel zinc	180°
Hanger	±

- Nouvelle électrophorèse le 18-11-1955 :

Protides totaux ...	62 g o/oo
Albumine	15,5 g
Globulines	46,5 g
Alpha-1	9,3
Alpha-2 ...	27,9
et bêta	
gamma	8,5

La globuline anormale migre dans la zone des alpha-2 - bêta-1 et une fraction cryoprécipitable est notée à l'extrémité des gamma-globulines.

Enfin, la malade présente des troubles digestifs pseudo-cholériformes que vient expliquer, le 21-11-1955, l'azotémie à 2,10 g. ; deux jours plus tard, elle mourait de coma urémique avec une azotémie à 4,10 g. L'évolution avait duré huit mois.

o
o o

OBSERVATION N° 2
=====

Monsieur B... Emile, 59 ans.

Est hospitalisé dans le service du Docteur FUMERY, le 26-10-1956, pour des poussées fébriles à répétition.

Antécédents :

- Gazé de guerre 1914-18 et éclat d'obus à la face interne du genou gauche.
- Intoxication par SH₂ en 1938.
- Perforation duodénale en 1940.

- Spirochétose en 1951.
- Diastasis traumatique de la tibio-tarsienne gauche ayant nécessité un boulonnage.
- Hémiparésie droite traitée dans le service du Pr. GARCIN à la Salpêtrière, en 1952.
- Crises de coliques néphrétiques en 1935 et 1952.
- Périarthrite scapulo-humérale gauche en 1953.
- Sympathectomie périfémorale bilatérale en 1953, pour artérite des membres inférieurs avec début de gangrène. Il est mis, dès lors, au tromexane.
- Occlusion intestinale en 1953.
- En Septembre 1956, abcès de la marge de l'anus.

Histoire de la maladie :

Depuis quelques semaines, le malade présente des poussées fébriles à 39-40°, se répétant à intervalles irréguliers de trois à dix jours, s'accompagnant de frissons, de sensation de froid, de dyspnée asthmatiforme et de malaise général.

Examen physique : rien à signaler.

Examens complémentaires :

- Sang :

• N.F.S. : hémoglobine	55 %
globules rouges	3.150.000
globules blancs	11.000
poly. neutro. ...	82
lymphocytes	15
monocytes	3

• Urée : 0,25 g.

• V.S. : 44/74

• Tests de floculation : Kunkel zinc 132°
 Kunkel phénol 15°
 Vernes-résorcine 100°

• Electrophorèse du 14-II-1956 :

protides totaux	87 g o/oo
albumine	29 g
globulines	58 g

• T.S. = 3' T.C. = 15'

- Urines : albumine = 0,40 g ; pas de cylindres ; pas de germes.

- Hémoculture (en période d'accès fébrile) : négative.

- Recherche d'hématozoaires négative.

- Radiographie pulmonaire normale.

- Examen du fond d'oeil le 2-11-1956 :

• à droite, rien à signaler ;

• à gauche, petite lésion hémorragique le long d'une petite artériole du secteur nasal supérieur.

- Radiographie des sinus normale.

- Médullogramme : plasmocytose médullaire à 4,7%.

Evolution :

Les premiers jours de l'hospitalisation, des douleurs violentes au niveau de la tibio-tarsienne gauche avaient conduit à pratiquer l'ablation du matériel de synthèse et à immobiliser l'articulation par un plâtre. Les douleurs avaient cessé, l'état général s'était amélioré et la courbe thermique revenue à la normale sous l'action des antibiotiques (chloramphénicol per os et soframycine localement du fait de la suppuration qu'avait laissée le boulon).

Mais les poussées fébriles devaient réapparaître bientôt, malgré antibiotiques, corticothérapie ou phénylbutazone et, malgré l'excision de l'abcès récidivé de la marge de l'anus. Le malade a été transféré à l'Hôpital Claude-Bernard le 18-12-1956.

A Claude Bernard, il fut porté le diagnostic de septicémie, probablement à point de départ urinaire ou rectal ; une première hémoculture avait montré l'existence de plusieurs germes, mais aucun d'eux n'avait pu être identifié et aucune autre culture par la suite n'a permis de rechercher le pouvoir bactéricide des antibiotiques.

Le 19-1-1957, le malade demande à revenir à l'Hôpital de Fontainebleau et, cinq jours plus tard, regagne son foyer. Au cours de ce bref passage, l'é-

lectrophorèse a révélé une augmentation considérable des gamma-globulines.

Troisième hospitalisation :

Monsieur B... revient dans le service du 27-4-1957 au 27-5-1957 pour pyrexie à 40° et ulcère de jambe. Six semaines auparavant, il avait présenté une angiocholite aiguë avec ictère intense et, deux jours avant, une douleur brutale au niveau de la cheville gauche, sans fièvre ni oedème local.

Examen clinique :

- Malade fatigué ; ictère intense et généralisé.
- Douleur exquise en bague à la palpation de la cheville gauche, paraissant intéresser la médio-tarsienne plutôt que la tibio-tarsienne.

Examens de laboratoire :

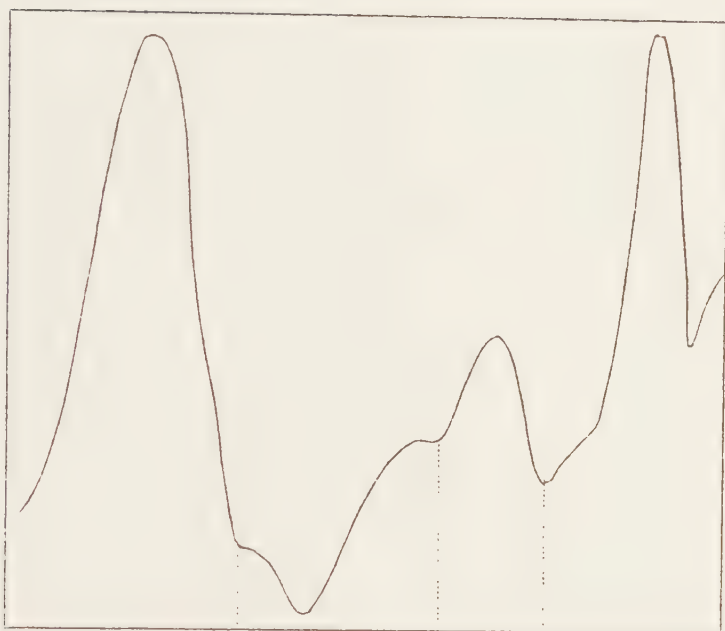
- Globules rouges 3.820.000
- Globules blancs 6.600
 - Poly. neutro. 37 %
 - " éosino. 1 %
 - Lymphocytes 51 %
 - Monocytes 9 %
- Vitesse de sédimentation : 23/60
- Tests de flocculation :
 - Gros 0,6
 - Ducci 1
 - Mac Lagan 15°
 - Hanger ++
 - Kunkel zinc 400°
 - " phénol 35°
 - Vernes-résorcine. 40°
- Phosphatases alcalines : 5 U.B.

Quatrième hospitalisation :

Monsieur B... est de nouveau hospitalisé le 10-5-1957 pour poussées fébriles à 40° précédées de frissons, céphalées, douleurs de la tibio-tarsienne gauche et ulcère de la face externe de la cheville gauche.

Examen clinique :

- Etat général bien conservé ; coloration nor-



OBSERVATION N° 2 : Gamma-myélome

En haut : Immuno-électrophorèse (10 10-2-1959).

En bas : Electrophorèse (10 23-1-1957)

male des téguments et des muqueuses.

- Langue saburrale ; gorge propre.
- Examen cardio-vasculaire normal.
- Pouls artériel bien perçu au membre inférieur droit, non perçu à gauche ; ulcère de la face externe de la cheville gauche, laquelle est oedématisée, chaude et douloureuse.

Examens complémentaires :

- N.F.S. : Hémoglobine	80 %
Globules rouges	4.000.000
Globules blancs	4.000
Poly. neutro.	51 %
" éosino.	5 %
Lymphocytes	38 %
Monocytes	6 %

- Réaction de Gaté et Papacostas : faiblement positive (tardive).

- Protidémie : Protides totaux ...	68 g. o/oo
Albumine	18 g. o/oo
Globulines	50 g. o/oo

- Nouvelle protidémie le 19-1-1959 :

Protides totaux ...	84 g. o/oo
Albumine	24 g. o/oo
Globulines	60 g. o/oo

- Urines : albumine 0,25 g. par litre ; quelques cylindres hyalins ; quelques hématies ; nombreux cristaux d'oxalate de calcium.

albumose de Bence-Jones positive.

- Myélogramme le 25-1-1959 : plasmocytose médullaire à 17 %.

- Immuno-électrophorèse des protéines sériques le 10-2-1959 :

. augmentation considérable des gamma-globulines lentes avec présence de gamma-globulines immuno-chimiquement anormales ;

. diminution très importante de la bêta-2-A globuline ;

. diminution d'une bêta-1 globuline.

Conclusion : Tracé très évocateur d'une maladie de Kahler.

Résumons l'histoire de ce malade :

1°- Antécédents d'artérite des membres inférieurs et de suppurations profondes.

2°- Poussées fébriles à répétition de type pseudo-palustre survenant à intervalles variables, résistant aux antibiotiques, à la corticothérapie et la phénylbutazone, avec hémocultures négatives.

3°- Recherche d'hématozoaires et séro-diagnostic mélitococcique négatifs.

4°- Le diagnostic de périartérite noueuse avait été évoqué, mais ne fut pas confirmé par la biopsie musculaire pratiquée le 15-11-1956.

5°- L'accélération de la V.S., l'hyperglobulémie, la plasmocytose médullaire et la protéinurie de Bence-Jones conduisent au diagnostic de myélome confirmé par l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse.

6°- Au cours de cette longue évolution, de nombreuses radiographies osseuses ont été pratiquées. Ni sur les films du 2-II-1956 ni sur ceux du 17-12-1956 n'apparaissent de lacunes ; par contre, sur les clichés du 25-5-1957, on voit, au niveau du crâne, trois images géodiques arrondies ou légèrement ovales, et quelques petites lacunes sur le maxillaire inférieur et l'extrémité supérieure du cubitus.

Monsieur B... quittait le service le 5-2-1959, complètement apyrétique. Mais il devait se faire réhospitaliser bientôt dans le service du Pr. GARCIN, où il est décédé le 1-5-1959 d'infarctus du myocarde.

Cette observation fait apparaître que la maladie myélomateuse entraîne ici une insuffisance des défenses du malade qui fait croire à une septicémie par la non cicatrisation d'une plaie d'ablation de boulonnage. Et il n'y avait pas de signes cliniques de myélome ; ce sont les examens paracliniques qui ont conduit au diagnostic.

OBSERVATION N° 3
=====

Monsieur D... François, 75 ans.

Est adressé dans le service du Docteur FUMERY par son médecin traitant, le 12-2-1958, pour l'apparition, depuis un mois environ :

- d'une fièvre dépassant parfois 39°, accompagnée au début d'un état saburral digestif, résistant aux antibiotiques ; seul le cortancyl avait donné quelques rémissions incomplètes ;
- d'une douleur de la région inguinale gauche empêchant à peu près tout mouvement.

Antécédents :

En 1915 : digestion difficile, ayant nécessité une alimentation liquide pendant deux ans. Depuis, ne mange ni graisse ni sauce.

En 1957 : volumineuse tumeur présternale, d'apparition soudaine, avec augmentation de volume très rapide, accompagnée d'une altération de l'état général. La radiothérapie locale (3.000 r) a fait disparaître la tumeur en même temps que l'état général s'améliorait.

Histoire de la maladie :

Depuis environ deux mois, douleur de la région inguinale gauche, sans tuméfaction ; depuis un mois, fièvre d'abord intermittente, puis continue ; anorexie, amaigrissement, asthénie.

Examen physique :

- Poids : 54 kg.300.
- Coeur : tachyarythmie ; poumons : râles humides de la base droite.
- Foie et rate : rien à signaler.
- Grossé adénopathie sus-claviculaire droite dure, bilobée, sans périadénite ; nodosités costales irrégulières.

Examens complémentaires :

- Sang :
 - N.F.S. : Hémoglobine 55 %

Globules rouges	3.030.000
Globules blancs	2.500
Poly. neutro.	71 %
" éosino.	3 %
Lymphocytes	19 %
Monocytes	7 %

• Vitesse de sédimentation : 80/122

• Urée : 0,35 g

• Electrophorèse : protides totaux 76 g o/oo
albumine 29 g
globulines 47 g
hyper-gamma-globulinémie

en bande étroite.

- Myélogramme :

• Ponction sternale : la moelle récemment irradiée était désertique. La ponction de la crête iliaque n'a montré qu'une moelle inflammatoire.

- Urines : albumose de Bence-Jones à l'état de traces ; quelques cellules épithéliales, leucocytes et hématies ; protéines urinaires : 1,95 g o/oo.

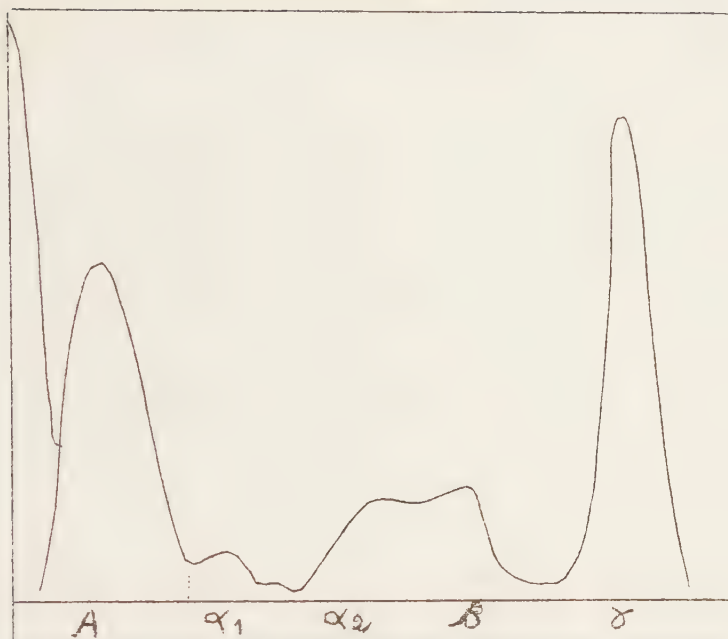
- Radiographies :

• Colonne lombaire et bassin le 13-2-1958 : scoliose à concavité droite ; géodes des ailes iliaques et de la face antérieure du grand trochanter ; tassement de L5 et aplatissement de tous les disques intervertébraux.

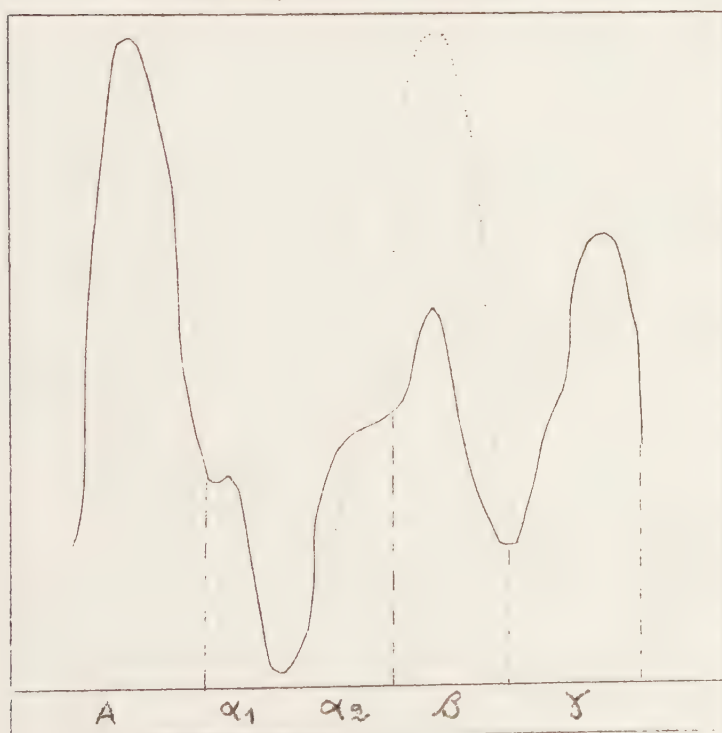
• Thorax, le 13 et le 17-2-1958 : déformations costales et décalcification diffuse ; soufflures et images lacunaires des 6me à 9me côtes à droite ; aspect de fracture spontanée de la 6me côte droite très net sur le film du 17-2 ; aspect verrouillé de l'extrémité externe de la clavicule droite ; géode de la taille d'une pièce de cinq anciens francs à la pointe de l'omoplate droite.

Le parenchyme pulmonaire présente des images micronodulaires disséminées dans les deux champs avec hiles surchargés.

• Crâne, le 17-2-1958 : deux petites lacunes sur le cliché de profil et une grosse géode de la taille d'une pièce de cent francs sur le cliché de face.



OBSERVATION N° 3 : Gamma-myélome
Electrophorèse (le 18-2-1958)



OBSERVATION N° 5 : Gamma-myélome
Electrophorèse (le 6-10-1958) : sérique ———
" " : urinaire
" " : urinaire

Evolution :

Sous l'effet du traitement (analgésiques, cortancyl, extraits hépatiques, transfusions), l'état du malade s'est amélioré très vite. Les douleurs ont disparu, la V.S. a diminué, la température est revenue à la normale. Monsieur D... quittait le service le 10-3-1958.

Nous devons apprendre que son état général n'a pas tardé à décliner rapidement et qu'il est décédé à son domicile le 28-5-1958.

o
o o

OBSERVATION N° 4
=====

Monsieur J... Jules, 82 ans.

Entre dans le service du Docteur FUMERY le 10 Mars 1958 pour des épigastalgies post-prandiales et un amaigrissement important.

Antécédents :

- Depuis mi-Novembre 1957, tendance à la constipation, petites douleurs post-prandiales de siège épigastrique survenant une heure et demie environ après les repas, attirent l'attention.

- Depuis mi-Décembre, anorexie, douleurs post-prandiales quotidiennes, amaigrissement et constipation évoquent le diagnostic de néo gastrique.

Examen clinique :

- Poids 62 kg. (poids habituel 70 kg.).
- Etat général bien conservé ; poumons : R.A.S.
- Coeur : souffle systolique d'insuffisance mitrale, apexien, doux, stable, irradiant vers l'aisselle ; rythme régulier et lent.
- Abdomen : sensibilité modérée du colon descendant et de l'angle colique gauche.
- Réflexes ostéo-tendineux :
 - achilléen aboli des deux côtés,
 - rotulien plus marqué à droite qu'à gauche.

Examens complémentaires :

- Sang :

• N.F.S. : globules rouges ...	2.900.000
globules blancs ...	4.000
poly. neutro.	56 %
" éosino.	6 %
lymphocytes	29 %
Monocytes	7 %

• Vitesse de sédimentation : 125/130

• Urée : 0,15 g.

• Lipides : 5 g. ; cholestérol : 1,80 g.

• Tests de floculation :

- Gros 2,5

- Ducci ++++

- Kunkel zinc : la réaction ne peut pas être réalisée dans des conditions valables, car la floculation des globulines se produit en simple solution aqueuse tamponnée. Ce phénomène anormal fait penser à la présence d'une macroglobuline ou du moins d'une fraction gamma très importante.

• Electrophorèse : montre une précipitation en bande étroite dans la zone des gamma-globulines.

- Urines : traces d'albumine ; nombreux cellules épithéliales ; quelques hématies ; recherche de la protéine de Bence-Jones négative.

- Selles : recherche du sang dans les selles par la réaction de Weber-Meyer positive.

- Radiographies :

• Estomac, le 12-3-1958 : niche en plateau de la partie haute de la petite courbure, très suspecte.

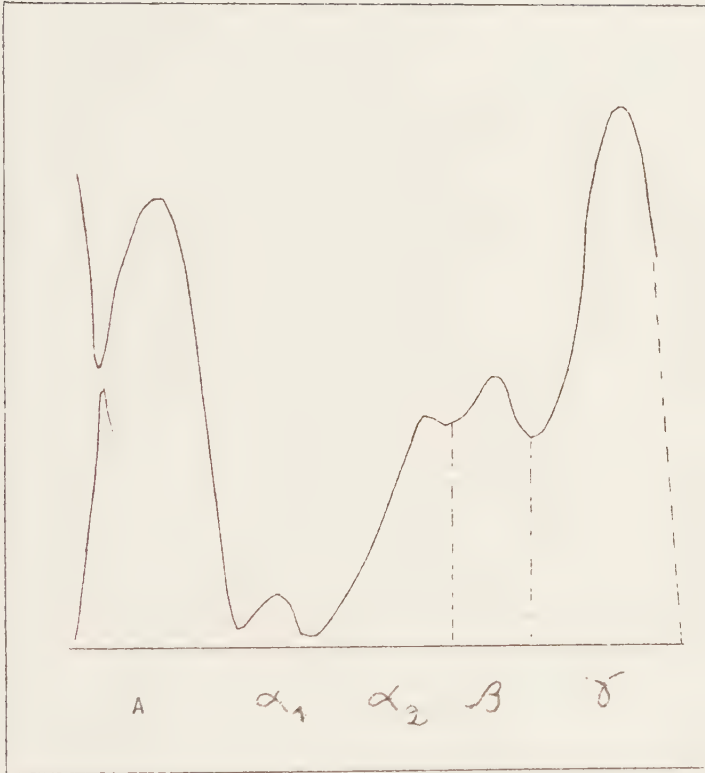
• Poumons : images de décalcification diffuse et "soufflures" de plusieurs côtes.

• Colonne dorso-lombaire : R.A.S.

• Crâne : microgéodes disséminées.

- GastroscoPIC, le 17-3-1958 : permet de voir seulement la berge supérieure de la niche avec un gros pli infiltré et oedémateux.

L'aspect gastroscoPIC de la niche, joint à l'image radiologique suspecte et la réaction de Weber-



OBSERVATION N° 4 : Macroglobulinémie

En haut : Immuno-électrophorèse.

En bas : électrophorèse sérique.

Weber positive font penser à l'"épi", et le malade est adressé au chirurgien pour intervention.

Pour des raisons que nous n'avons pas réussi à élucider, le malade n'a pas été opéré. Et, le 19 Avril 1958, il quittait le service, très amélioré cliniquement et radiologiquement par un traitement anti-ulcéreux et anti-anémique.

Deuxième hospitalisation :

Il revenait le 18-12-1958, cette fois pour un ensemble de symptômes évoquant l'infarctus du myocarde. Mais ni l'examen clinique ni l'électrocardiogramme n'ont confirmé ce diagnostic. Il présentait aussi quelques troubles digestifs très atténués à type de pesanteurs post-prandiales qui cessèrent par la réduction du volume de ses repas.

Au cours de ce second séjour hospitalier, on devait reprendre les investigations en vue du diagnostic de myélome :

- Vitesse de sédimentation : 132/136.

- Electrophorèse : Protides totaux .. 80 g o/oo
Albumine 37 g
Globulines 43 g
Précipitation dans la zone

des gamma-globulines.

- Immuno-electrophorèse :

• Précipitation spontanée de quelques protéines en gélose.

• Gamma-globulines peu modifiées.

• Présence d'un trait de précipitation bêta d'allure anormale que les épreuves d'épuisement montrent correspondre à la bêta-2-macroglobuline.

• Grande diminution de la bêta-2-A globuline et d'une bêta-1-A globuline.

Conclusion : Macroglobulinémie.

- Urée : 0,45 g ; Cholestérol : 2,40 g ;
Calcémie : 95 mg.

- Urines : absence d'albumosurie ; rares hématies et leucocytes.

- Radiographie du squelette le 13-1-1959 : "souf-

flures" des arcs postérieurs de certaines côtes, lacune parasagittale sur le crâne de face et petite géode de la région sous-trochantérienne du fémur gauche.

Le 6-2-1959, le malade rentrait chez lui.

Troisième hospitalisation :

Il devait être réhospitalisé le 22-7-1959 pour une anémie importante avec méloéna et reprise des épigastralgies.

- Poids 69 kg. ; V.S. = 140/157.

- Numération : globules rouges 1.870.000 (Hb = 20 %).

- Radiographie de l'estomac : diverticule du duodénum pouvant expliquer l'hémorragie digestive. Cependant, en examinant les films, il nous paraît qu'il s'agit plutôt du reflux de la baryte dans l'ampoule de Vater par béance du sphincter d'Oddi. D'ailleurs, sur l'un des films, on voit une image en fourche qui n'est incontestablement que le début d'injection du Wirsung et du cholédoque. De plus, l'ampoule de Vater paraît étirée, et le rétrécissement de la portion juxta-vatérienne du 2^{me} duodénum évoque soit un néo de la tête du pancréas propagé au duodénum, soit un néo de l'ampoule de Vater.

. Grâce aux transfusions et à la corticothérapie, l'anémie se réparait et le malade reprenait du poids ; mais, paradoxalement, il devenait grabataire en même temps, si bien que, n'ayant pu rentrer chez lui, il a été transféré dans le service d'hospice du centre hospitalier. Il devait y mourir le 24 Janvier 1961, d'une tuberculose massive de la rate confirmée par examen anatomo-pathologique.

. Cette observation est particulièrement intéressante, puisque l'électrophorèse évoquait un gamma-myélome ; c'est l'immuno-électrophorèse qui a révélé la macroglobulinémie.

Est hospitalisée dans le service du Docteur FUMERY, le 18-8-1958, pour une pneumopathie aiguë droite.

Trois épisodes fébriles ont précédé celui qui a motivé l'hospitalisation ; le dernier, en Mars 1958,

avait été traité par la Tifomycine. La malade s'était beaucoup fatiguée récemment à soigner son mari atteint de néo du rectum.

Examen clinique :

- Pâleur cutanéomuqueuse ; asthénie et altération de l'état général ; anorexie ; langue sèche et saburrale ; gorge érythémateuse et amygdalite érythémato-pultacée.

- Poumons : toux et expectoration discrète ; point de côté droit et matité de la base droite ; petits foyers de râles humides aux deux bases.

- Cœur : tachycardie ; pouls à 120.

- Abdomen : foie douloureux et débordant de deux travers de doigt ; rate percutable et palpable.

- Système nerveux : R.A.S.

Examens complémentaires :

- Sang : Hémoglobine 50 %
Globules rouges 2.380.000
Globules blancs 18.200
Poly. neutro. ... 72
Lymphocytes 20
V.S. 155/102
Electrophorèse : Protides totaux 112 g
Albumine 32
Globulines 80
Urée : 0,50 g.

- Radiographie du crâne : R.A.S.

- Recherche de B.K. dans l'expectoration négative.

Evolution : très améliorée par le traitement (cortancyl, transfusions, antibiotiques), la malade quittait le service le 11-9-1958.

Deuxième hospitalisation :

Elle devait revenir le 30-10-1958 pour anurie.

Examen clinique :

- Fièvre à 38° ; douleur lombaire, surtout marquée à gauche, sans contact lombaire ; pas de point douloureux costo-lombaire, ni de points urétéraux ;

pas d'oedèmes.

- Coeur : bruits normaux ; pouls bien frappé ;
T.A. : 13/8.

- Sondage : la sonde ne ramène que 4 cc. d'urines.

Examens de laboratoire :

- Sang : anémie à 2.150.000

- Urée : 1,80 g.

- Urines : albumine 24 g ; cytologie du culot : quelques hématies, leucocytes et cellules épithéliales.

- Electrophorèse des protéines urinaires : toutes les fractions sériques sont représentées : albumine, alpha, bêta et surtout gamma-globulines.

Evolution :

Bientôt, agitation, vomissements bilieux, angine ulcéro-nécrotique et douleurs lombaires intenses venaient compliquer l'insuffisance rénale.

Si les antibiotiques et les antalgiques variées se rendaient maîtres de la douleur et de l'infection, la diurèse ne reprenait que faiblement : 500 cc. par 24 h., et les urines ne concentraient presque plus (urée urinaire, 4 g par 24 h.). L'azotémie est montée rapidement à 3 g o/oo et la malade est entrée dans le coma urémique. Elle quittait le service le 29-11-1958 pour décéder à son domicile le lendemain.

o

o o

OBSERVATION N° 6
=====

Madame C... Alice, 73 ans.

Est adressée dans le service du Docteur CASTELBON, à l'Hôpital de Montargis, le 30-11-1959, pour une sciatique droite, après échec d'un traitement antirhumatismal et antinévralgique.

La radiographie de la colonne lombo-sacrée, pratiquée en ville le 14-10-1959, montrait : de face :

altération de presque tous les disques intervertébraux, principalement des disques D12-L1, L4-L5 et surtout L5-S1, qui n'existait pratiquement plus ; ostéophytose géante (bec de perroquet) de L4-L5/gauche ; arthrose de la sacro-iliaque avec discrète coxarthrose bilatérale. De profil : condensation importante des plateaux de L4-L5 : spondylo-listhésis de L4 sur L5 et surtout de L5 sur S1 : altération des articulations interapophysaires. Un fond d'ostéoporose assez prononcée.

Antécédents :

Cholécystectomie en Mai 1955 pour lithiase vésiculaire. Sur les radiographies (cholécystographie) du 6 Mai 1955, on voit déjà des images d'ostéolyse au niveau de L5 et de la jonction L5-S1 qui n'avaient pas attiré l'attention alors.

Histoire de la maladie :

Elle paraît avoir débuté en Mai 1955 par une lombo-sciatique S1.

Examens cliniques :

- Pâleur cutanéomuqueuse ; pieds en varus ; masse arrondie, ferme, régulière, dans le cadran supéro-externe du sein droit.
- Coeur : tachycardie ; petit souffle systolique ; pouls à 130. T.A. : 16 $\frac{1}{2}$ -8.
- Poumons : toux et expectoration ; polypnée ; matité à gauche ; râles humides dans la partie moyenne du champ gauche.
- Tube digestif : anorexie, constipation.
- Système nerveux : R.A.S.
- Température : 37°8.

Examens de laboratoire :

- Sang : N.F.S. : Hémoglobine 55 %
Globules rouges . 2.600.000
Globules blancs . 6.900
Poly. neutro. ... 76
Eosinophiles 1
Basophiles 1
Lymphocytes 20
Monocytes 2

Urée : 0,69

Cholestérol total : 1,25

Kunkel phénol : 21°

Polymistosis reaction of bridel : +

Electrophorèse : Protides totaux : 85 g o/oo

Albumine 27,5

Globulines 57,5

Hypergamma-globulinémie ;

baisse importante des albumines ; alpha 1 et alpha 2 globulines normales.

Conclusion : Gamma-myélome.

Myélogramme : Promyélocytes 1 %

Myélocytes neutro. .. 13 %

Plasmocytes 56 %

Plasmoblastes 23 %

Noyaux nus 2 %

Normoblastes baso. .. 4 %

"..... acido... 1 %

Conclusion : moelle envahie de plasmocytes et de plasmoblastes ; il s'agit d'un myélome.

- Urines : albumine : 9,40 g. o/oo. avec albumosurie de Bence-Jones ++++

- Radiographies :

. Colonne lombaire centrée sur L5 : arthrose lombaire et lombo-sacrée, aplatissement des disques, ostéophytoses de L4-L5 ; ostéoporose.

. Crâne profil : nombreuses lacunes de taille variable.

. Bassin face : décalcification diffuse ; micro-lacunes de la branche ischio-pubienne, de l'ischion et de l'extrémité supérieure du fémur.

. Avant-bras droit : très belle géode ovoïde du tiers moyen du radius.

Evolution : Elle n'a duré que quelques jours, malgré le traitement (antalgiques, calcium intra-veineux, vitaminothérapie, transfusions, antibiotiques). L'état général s'est vite effondré, tandis que la température s'élevait. La malade quittait le service le 8-12-1959, en "très mauvais état, notait

1'Interne, pour aller mourir à son domicile".

o
o o

OBSERVATION N° 7
=====

Monsieur M... Roland, 61 ans.

Entre dans le service du Docteur FUMERY le 11-2-1960, pour des troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements.

Antécédents :

Epistaxis 6 à 7 ans auparavant ; arthrose vertébrale ; rhinite avec ozène le mois précédent.

Histoire de la maladie :

- Depuis deux mois, sensation de bouche amère et de langue sèche ; rhinite et gêne respiratoire.
- Depuis quinze jours, anorexie progressive, d'abord isolée, puis accompagnée de nausées et de vomissements.
- Prurit ; constipation habituelle ; éruptions cutanées.

Examen :

- Malade fatigué, anxieux, amaigri ; coloration normale des téguments et des conjonctives.
- Langue saburrale ; bouche aphteuse ; gorge normale.
- Eruptions pétéchiales, légèrement prurigineuses, séparées par des intervalles de peau saine.
- Coeur : bruits normaux ; pouls à 100 ; T.A.= 19/10.
- Thorax déformé en entonnoir ; poumons : RAS.
- Abdomen souple.
- Au T.R., prostate un peu grosse avec un noyau très induré à droite.

Examens complémentaires :

- Sang :

• N.F.S. : Globules rouges ...	2.040.000
Globules blancs ...	5.000
Poly. neutro. ...	71 %
" éosino. ...	4 %
Lymphocytes	22
Monocytes	3
Plaquettes	40.000

• Vitesse de sédimentation : 156/157

• Azotémie : 2,20 g.

• Phosphatases acides : 0,97 U.P.

• Phosphatases alcalines : 2,6 U.S.

• Tests de floculation :

- Gros : 1,7

- Réaction de Gaté : gélification presque immédiate.

• Electrophorèse : augmentation considérable des gamma-globulines.

- Urines : protéinurie de 8 à 10 g % presque uniquement constituée de protéine thermosoluble.

- Examen ophtalmologique : F.O. : angiosclérose et hémorragies rétinienes.

- Examen O.R.L. : grosse tache vasculaire de la cloison susceptible d'être la cause de l'épistaxis ; cautérisation.

- Radiographies :

• Thorax : scoliose dorsale haute à convexité droite ; nombreuses déformations en "nids d'abcille" de la pointe de l'omoplate.

• Parenchyme pulmonaire : poumons fibro-scléreux ; séquelles de pleurésie (brides, scissurites) ; hiles comblés ; images nodulaires et aspect floconneux.

• Colonne dorso-lombaire : cyphose ; pincement de tous les disques intervertébraux. Ces lésions de discarthrose sont maxima au niveau de la charnière L5-S1 où l'affaissement discal est global et s'accompagne d'une ostéosclérose et d'une forte ostéophytose marginale des plateaux vertébraux adjacents. Ostéoporose du rachis lombo-sacré et ostéo-

phytose.

. Crâne profil : multiples géodes de la taille d'une lentille à celle d'un pois, disséminées, de la voûte. Lacunes miliaries au niveau du maxillaire inférieur.

. Membres supérieurs : décalcification diffuse; élargissement de la cavité médullaire de l'humérus.

Evolution :

Malgré le traitement, l'urée sanguine a continué à s'élever et le malade est mort le 23-2-1960, soit douze jours après son admission, dans un tableau de coma azotémique.

Remarque : Le début de la maladie remonte à au moins deux ans auparavant, époque où le malade faisait une pneumopathie subaiguë avec expectoration purulente à flore microbienne variée, et présentait déjà des lésions vertébrales comme l'attestent les radiographies du 15-3-1958, et une atteinte rénale marquée par une albuminurie discrète et une azotémie à 0,60.

OBSERVATION N° 8

Monsieur G... Daniel, 55 ans.

Est hospitalisé dans le service du Docteur GAUTHIER, à l'Hôpital de Montargis, le 9 Mai 1960, avec le diagnostic de myélome déjà posé par le Pr. de SEZE au cours d'une brève hospitalisation à l'Hôpital Lariboisière.

Histoire de la maladie :

. Depuis fin Janvier 1960, apparition d'une grande asthénie, bientôt accompagnée de douleurs lombaires en ceinture et de douleurs intercostales basses localisées aux dernières côtes et la partie haute de l'abdomen. Survenant au début uniquement à l'occasion d'un effort ou d'un changement de position,

lombalgies et douleurs intercostales devinrent vite continues et exacerbées par la toux et la respiration profonde.

. Après avoir été traité pendant deux mois par un masseur sans aucune amélioration, le malade se décide à consulter un médecin qui fait pratiquer une radiographie du rachis le 10-3-1960. Celle-ci montre une déminéralisation vertébrale et vertébro-pelvienne étendue, accompagnée de tassement de plusieurs vertèbres, notamment L1, L2, L3.

. Le 14-3-1960; le malade est adressé en consultation auprès du Pr. de SEZE qui évoque le diagnostic de "myélomatose diffuse décalcifiante". Aux fins d'examen complémentaires, Monsieur G... entre à Lariboisière pendant quelques jours. Il quittait ce service avec un traitement à base de corticoïdes et d'antialgiques.

Examens complémentaires :

- . Electrophorèse : Protides totaux : 81,5 g o/oo
 - Albumine 40 g.
 - Globulines 41,5 g
- légère baisse des alpha-1 et alpha-2 globulines ;
- très forte augmentation des gamma-globulines.

Conclusion : Gamma-myélome :

- . Radiographies :
 - Crâne face et profil : décalcification diffuse ; petite lacune ostéolytique de la voûte.
 - Colonne lombo-sacrée : aspect vermoulu des vertèbres lombaires ; tassement et ostéolyse de L2 ; affaissement de tous les disques intervertébraux ; petite gèode de l'aile iliaque droite.

- . Urines : absence d'albumosurie.

Evolution :

Le malade quittait le service le 28-5-1960 avec un corset plâtré.

Il revenait le 1-8-1960 pour des fourmillements et une paralysie intermittente au niveau des deux mem-

bres supérieurs qui semblaient résulter de phénomènes de compression par le plâtre. On en profita pour lui faire quelques examens de contrôle dont voici les résultats :

- N.F.S. : Hémoglobine	77 %
Globules rouges ..	3.100.000
Globules blancs ..	7.400
Poly. neutro. ..	66
" éosino. ...	1
" baso.	0
Lymphocytes	28
Monocytes	5
Normoblastes basophiles	1 %
" polychromatophiles ..	2 %

Conclusion : anémie avec anisomacrocytose et hyperchromie ; présence d'éléments immatures de la série érythrocytaire.

- Radiographies :

. Colonne lombaire : images identiques aux précédentes.

. Colonne cervicale : il semble exister, au niveau de C6-C7, des remaniements qui justifient les troubles moteurs des membres supérieurs et qu'on avait mis sur le compte d'une compression par le plâtre.

Monsieur G... rentrait à son domicile le 18-8-1960.

o
o o

OBSERVATION N° 9
=====

Madame TH... Marie, 64 ans.

Entre dans le service du Docteur FUMERY le 2-8-1960 pour une hémorragie digestive et une asthénie progressive datant de trois mois environ.

Antécédents :

Douleurs épigastriques et brûlures oesophagien-

nes sporadiques.

Histoire de la maladie :

Depuis trois mois environ, asthénie très marquée avec inappétence, céphalées et insomnie se sont installées. Ces symptômes ne se sont pas aggravés, mais la malade a beaucoup maigri.

Examen clinique :

- L'inspection montre : pâleur cutanée, conjonctives décolorées, état de dénutrition.
- Cœur-poumons : R.A.S.
- Réflexes ostéo-tendineux normaux.
- Température : 37°2.

Examens complémentaires :

- Sang :

N.F.S. : Globules rouges ...	3.110.000
Globules blancs ...	6.000
Poly. neutro. ...	62
" éosino. ...	4
Lymphocytes	22
Monocytes	12
Plaquettes	172.000

Urée : 0,25

V.S. : 126/131

Test de Gros : 2,9

Electrophorèse :

Protides totaux ... 108 g o/oo

Augmentation des bêta-globulines.

- Urines : recherche de la protéinurie de Bence-Jones négative.

- Recherche du sang dans les selles par la réaction de Weber-Meyer négative.

- Rectoscopie : colon spasmodique.

- Gastroskopie : muqueuse atrophique de type anémie de Biermer.

- Radiographies :

• Lavement baryté : aspect irrégulier des bords du sigmoïde, mais variable d'un film à l'autre,

ce qui écarte le diagnostic de néo et fait porter celui de sigmoïdite.

. Poumons : rien d'anormal ne fut signalé ; mais rétrospectivement, nous trouvons des signes très nets de décalcification diffuse au niveau des côtes, de la clavicule, de l'acromion et de la tête humérale, et, au niveau du parenchyme, des images réticulaires disséminées ainsi que quelques nodules juxta-hilaires droits.

. Crâne : quelques toutes petites lacunes.

Evolution :

Madame TH... quittait le service le 31-8-1960, après un mois d'hospitalisation au cours duquel elle avait reçu quelques transfusions et un traitement anti-anémique symptomatique.

Le diagnostic de myélome, porté sur l'hyperprotidémie, l'accélération de la V.S., l'existence de quelques lacunes osseuses, devait être confirmé par l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse, pratiquées en externe à l'Institut Pasteur le 10-10-1960. Voici le résultat de l'immuno-électrophorèse :

- Nette diminution de la bêta-1-A globuline ;
- Augmentation très importante de la bêta-2-A globuline avec forme anormalement incurvée de la ligne de précipitation correspondante ;
- Diminution des gamma-globulines normales.

Conclusion : Bêta-2-A myélome.

La malade devait revenir dans le service à plusieurs reprises pour examens de contrôle et transfusions. Les examens successifs montraient une V.S. toujours accélérée, aux alentours de 152/155, une immuno-électrophorèse non modifiée, mais surtout l'apparition d'une albumosurie et l'élévation progressive de l'urée sanguine trahissant l'aggravation de la maladie malgré un état général bien conservé.

Le 25-10-1962, Madame TH... revenait dans le service après huit mois de stabilisation apparente, pour des tuméfactions extrêmement douloureuses de la face antérieure de l'épaule et la face externe du

Protides totaux : 105 g o/oo

Albumino : 24,5

Globulines : 80,5



OBSERVATION No 9 : 3-A myeloma
2

Electrophorèse du 30-10-1962

bras droits, d'apparition brutale et d'augmentation très rapide de volume.

Le bilan humoral a révélé une anémie à 2.000000, une urée sanguine à 0,40 et une V.S. à 162/164. Antalgiques variés à hautes doses, transfusions et corticothérapie améliorent vite la malade qui est encore hospitalisée au moment où nous écrivons.

OBSERVATION N° 10
=====

Madame-B... Marcelle, 61 ans.

Entre dans le service du Docteur FUMERY le 5-2-1961 pour une anémie importante. "Je l'ai vue, disait approximativement son médecin traitant, il y a dix jours, pour un lumbago aigu ; après amélioration passagère par anesthésiques locaux, j'ai fait faire une graphie qui montre deux vertèbres écrasées, L1 et L3. Deux jours plus tard, elle faisait une pneumopathie aiguë avec fièvre à 39°5, toux et râles crépitants de la base droite, je crois. La numération globulaire révélait une anémie normochrome à 3.500.000 et une formule blanche normale ; mais la V.S. est à 125 à la première heure. Depuis ce matin, elle fait une épistaxis de la narine gauche ; je lui trouve, ce soir, une pâleur très accentuée et une asthénie. Ces symptômes évoquent soit une métastase osseuse, soit une maladie de Kahler."

Examen clinique :

- Pâleur des conjonctives ; température 38° ;
- Le reste de l'examen est négatif ; en particulier, les réflexes ostéo-tendineux et le réflexe cutané plantaire sont normaux. Poids : 78 kg.

Examens complémentaires :

- Sang :
 - N.F.S. : Hémoglobine 47 %
 - Globules rouges 2.100.000

Globules blancs	4.600
Poly. neutro.	75
" éosino.	3
Lymphocytes	23
Monocytes	1
Plasmocytes	1

• Urée : 1 g

• V.S. : 150/160

• Electrophorèse : Protides totaux 97 g o/oo
Albumines 31
Globulines 66

Pic gamma-globulines ;

retard dans la migration des fractions gamma à bande étroite qui évoque bien un gamma-myélome.

- Myélogramme : paraplasmodocytes 64,5 %. "Ces paraplasmodocytes, dit le compte rendu, correspondent à de grandes cellules à protoplasma plus ou moins basophile et souvent vacuolaire. Le noyau est excéntré et fréquemment nucléolé avec mitoses assez nombreuses. Ces cellules sont habituellement caractéristiques de la maladie de Kahler. A noter que le pourcentage est difficile à chiffrer exactement. Il est très probablement supérieur au taux sus-indiqué, car, dans l'étalement, on rencontre des nappes constituées uniquement de cellules de ce type".

- Urines : albumines 5,50 g par litre ; albumose de Bence-Jones à l'état de traces ; nombreux bacilles Gram négatif.

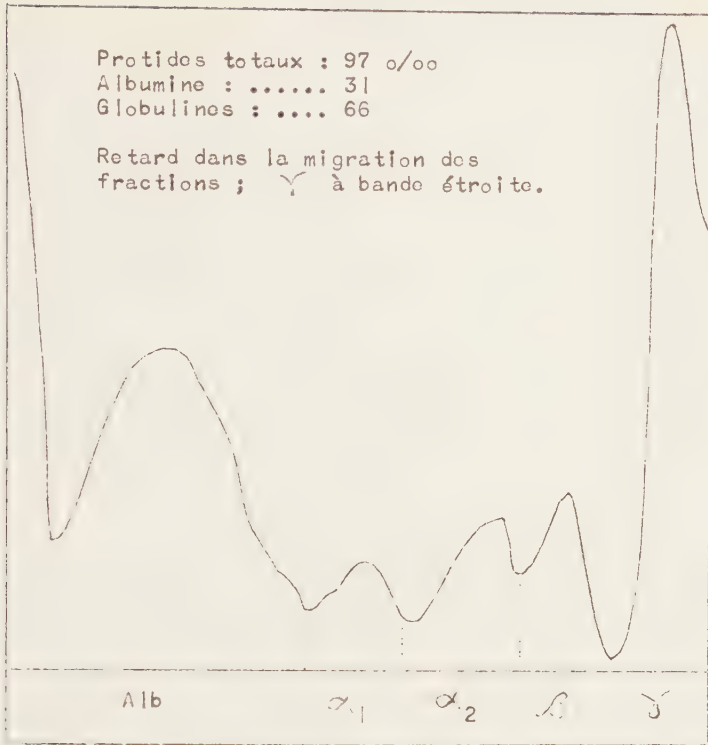
- Radiographies :

• Poumons : Rétrospectivement, nous remarquons des images réticulaires disséminées dans les deux champs pulmonaires, et de grosses opacités nodulaires denses et homogènes juxta-hilaires bilatérales, et quelques microgéodes de l'extrémité supérieure de l'humérus.

Evolution :

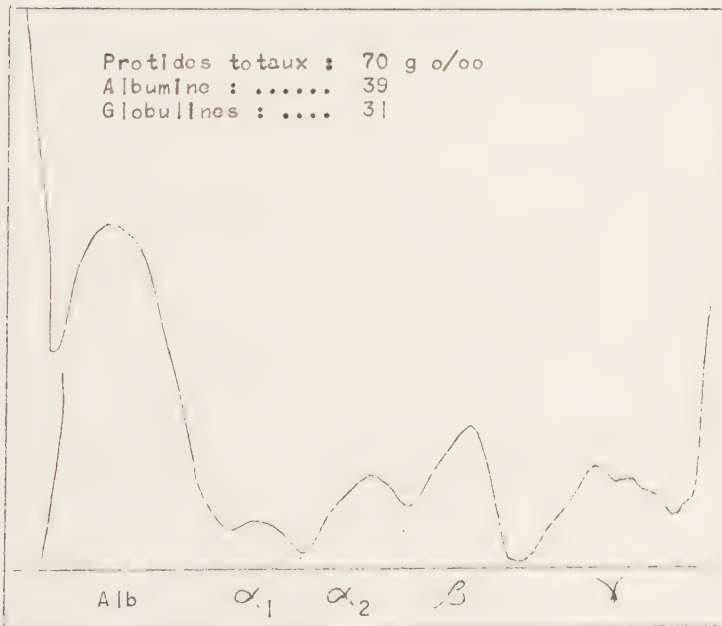
- Le 18-2, la malade est mise dans une coquille plâtrée.

- Le 1-3-1961, le service l'envoie en consultation auprès du Pr. Jean BERNARD pour avis thérapeuti-



OBSERVATION N° 10 : Gamma-myélome

Electrophorèse du 5-2-1961 avant Melphalan



OBSERVATION N° 10 :

Electrophorèse du 19-7-1961 après Melphalan

que. Le Pr. J. Bernard fit pratiquer un bilan humoral, en particulier une immuno-électrophorèse dont voici le résultat :

- . Diminution modérée de la bêta-I-A globuline,
- . Assez importante diminution de la bêta-2-A globuline,
- . Très importante augmentation des gamma-globulines localisées dans une zone de mobilité électrophorétique assez lente avec présence de gamma-globulines immuno-chimiquement anormales.

Conclusion : Gamma-myélome.

- Le Pr. J. Bernard ayant proposé de mettre la malade au Melphalan, ce fut l'occasion de faire au préalable un bilan radiologique complet et de noter de nombreuses géodes sur le crâne, et, sur la radio du bassin et de la colonne dorso-lombaire, une décalcification diffuse, de micro-géodes et le tassement inchangé de L1-L3.

- Après deux cures de Melphalan administrées à six semaines d'intervalle, la malade, qui présentait des troubles psycho-somatiques avec sensation d'étouffement et de mort imminente, sans organicité notable et paraissant en rapport avec l'isolement familial, rentre à son domicile le 2-5-1961 avec un traitement corticoïde d'entretien.

Deuxième hospitalisation :

Elle revenait dans le service du 21 au 25-7-1961, pour un bilan général. Les examens humoraux étaient très satisfaisants. On notait une numération globulaire très correcte à 4.000.000, et surtout une chute remarquable de la V.S. qui était seulement à 8/22, et la quasi-normalisation de l'électrophorèse avec une protidémie à 70 g. Par contre, sur le plan osseux, si les lacunes crâniennes étaient inchangées, les tassements des vertèbres lombaires s'étaient nettement accentués.

Enfin, Madame B..., après seize mois d'évolution de sa maladie, est décédée à son domicile le 10-6-1962.

OBSERVATION N° 11
=====

Monsieur P... Paul, 77 ans.

Entre dans le service du Docteur DERELLY, au Centre hospitalier de Fontainebleau, le 9-11-1961 pour une anémie hypochrome.

Antécédents :

- Scarlatine, typhoïde et plaie de la jambe gauche en 1914.
- Bronchite il y a deux ans.

Histoire de la maladie :

- Depuis trois mois, asthénie et syndrome anémique que le médecin traitant tente de corriger par fécarmone et vitamine B12.
- Depuis un mois environ, lombalgies bilatérales irradiant légèrement dans les flancs.
- Depuis une quinzaine de jours, alternance de diarrhée et de constipation.

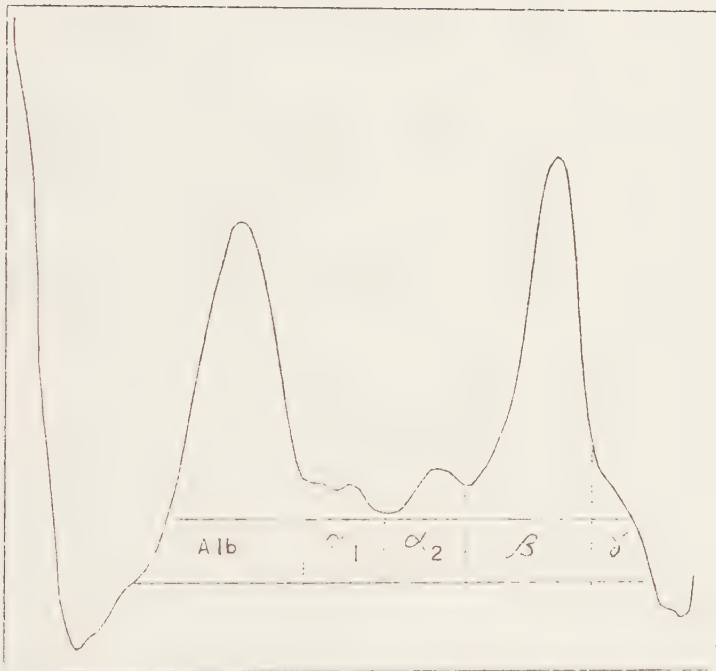
Examen clinique :

- Pâleur cutanéomuqueuse assez marquée ; oedème des membres inférieurs prenant le godet.
- Coeur : souffle systolique de pointe.
- Poumons : râles humides de la base droite.
- Abdomen souple ; foie débordant de deux travers de doigt le rebord costal ; rate palpable à bout de doigt.
- Douleurs lombaires basses, irradiant peu, exacerbées par la toux, avec paroxysmes violents ; douleurs provoquées à la palpation de la colonne lombaire basse, au niveau de L4-L5. Mais pas de signe de compression médullaire, pas de déficit moteur ou sensitif.

Examens complémentaires :

- Sang :

. N.F.S. : Hémoglobine	56 %
Globules rouges	2.850.000
Globules blancs	4.000
Poly. neutro.	64



OBSERVATION N° II : Bêta-myélome

Poly. éosino. 2
Lymphocytes 23
Monocytes 11

- . Urée : 0,46
- . V.S. : 145/150
- . Electrophorèse : Protides totaux 82 g o/oo
Albumine 33 g
Globulines 49 g
Augmentation des bêta-globulines.
- . Phosphatases acides : 1,9 U.O.

- Myélogramme :

Plasmocytose à 60,5 % ; mais cette proportion est inférieure à la réalité si l'on tient compte de quelques placards exclusivement constitués par des plasmocytes.

- Urines : traces d'albumine ; pas de protéinurie de Bence-Jones ; quelques cellules épithéliales.

- Radiographies :

. Colonne lombaire : tassement très important de L1 et, à un degré moindre, de L2, L3 et L4.

. Crâne : deux petites géodes taillées à l'emporte-pièce de la taille d'une lentille sur la région pariétale et quatre à cinq autres, plus petites, disséminées sur la voûte.

. Epaule droite : décalcification diffuse ; microgéodes du tiers moyen de l'humérus.

. Thorax : parenchyme : opacités nodulaires parahilaires droites ; côtes : lacunes au niveau des arcs antérieurs de plusieurs côtes.

. Lavement baryté : diverticules du colon gauche et du sigmoïde (on avait tout d'abord pensé à une métastase vertébrale de néo digestif).

- Recherche du sang dans les selles par la réaction de Weber-Meyer : négative.

Evolution :

Les 17 et 18 Novembre, le malade fait une hémorragie rectale de sang rouge que l'on met sur le compte d'un traumatisme dû au lavement baryté de la veille.

Il quittait le service le 17 Janvier 1962, après

avoir reçu quelques transfusions, 21 séances de radiothérapie vertébrale à dose anti-inflammatoire, un traitement corticoïde, des antalgiques et des antibiotiques.

Il revenait le 21 Février pour transfusions et examens de contrôle. La constatation d'un début d'insuffisance cardiaque, marquée par une dyspnée importante, un coeur gros horizontalisé, avec gros ventricule gauche, le fait mettre au régime sans sel. Il perd rapidement deux kilos, mais son état général s'est mis à décliner parallèlement à son poids.

Il rejoignait son foyer le 1er Avril 1962, mais a dû se faire hospitaliser au courant du même mois à la Pitié (Service du Docteur CHOUATTE), où il décédait le 14 Mai 1962 d'une pneumopathie aiguë.

o
o o

OBSERVATION N° 12
=====

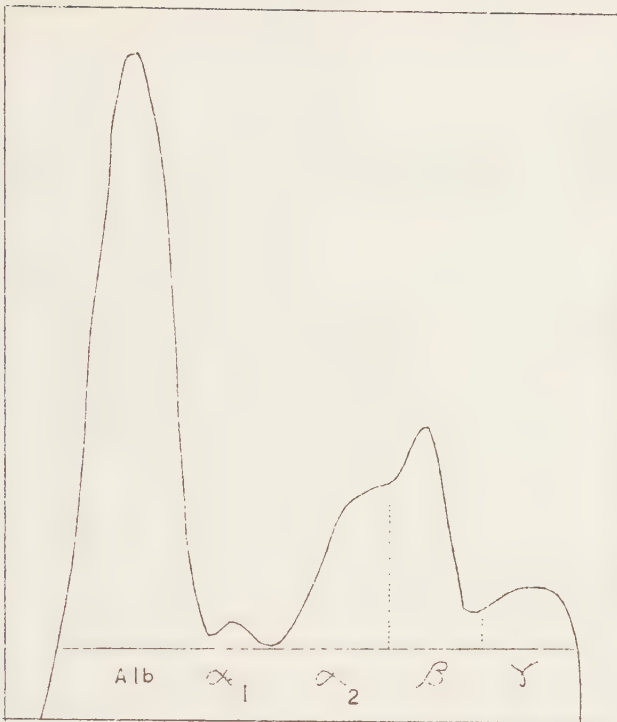
Monsieur P... Roger, 48 ans.

Entre dans le service du Docteur FUMERY, le 20 Décembre 1961, pour une lombo-sciatique de type S1.

Antécédents :

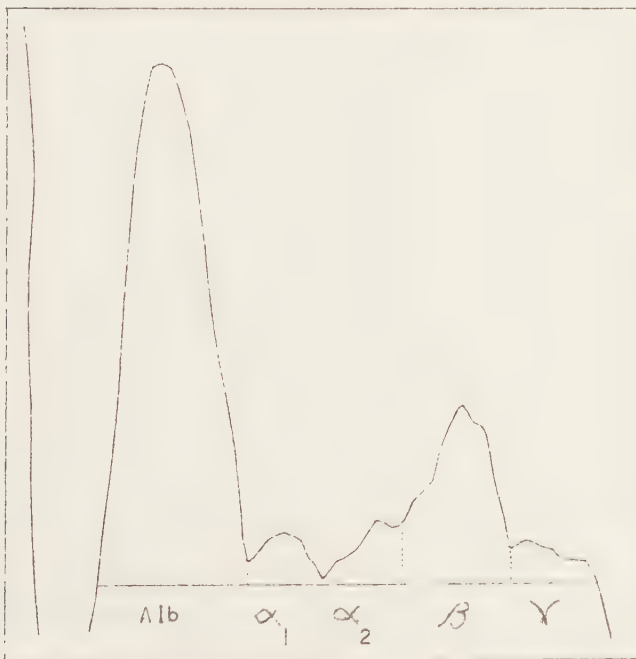
Le 3 Mai 1955, Monsieur P... était hospitalisé d'urgence dans le service de chirurgie du Centre hospitalier de Fontainebleau, après avoir ressenti, en se rasant, une douleur brutale au niveau du rachis cervical. Il présentait un torticolis permanent. Les examens neurologiques et O.R.L. étaient négatifs. La radiographie cervicale laissait soupçonner une fracture de l'atlas. L'extension continue et une minerve le 16/5 amenaient la disparition des douleurs.

Regardant attentivement les radios de cette époque, nous trouvons déjà quelques lacunes osseuses, qui n'avaient pas attiré l'attention alors, et en particulier sur la radiographie pulmonaire des images de



OBSERVATION N° 12 : $\alpha_2\beta$ -myélome

Electrophorèse du sérum le 26-12-1961



OBSERVATION N° 12 : Après traitement
Electrophorèse du sérum le 30-11-1962

décalcification diffuse, des "soufflures" costales, des nodules parenchymateux para-hilaires bilatéraux, et quelques lacunes au niveau des maxillaires.

Examen clinique :

- Grosse adénopathie cervicale basse gauche. C'est un ganglion dur, adhérent aux plans profonds, mobile sous la peau, sans périadénite.
- Amyotrophie très importante de la cuisse et de l'avant-bras droits.
- Impotence fonctionnelle totale des membres inférieurs.
- Réflexes :
 - Rotulien normal à gauche, aboli à droite ;
 - Achilléen normal ;
 - Crémastérien aboli à droite ; pas de Babinski.
- Le malade se plaint d'une gêne visuelle, mais l'examen ophtalmologique est négatif.

Examens complémentaires :

- Sang :
 - N.F.S. : Hémoglobine 68 %
 - Globules rouges ... 3.500.000
 - Globules blancs 5.200
 - Poly. neutro..... 50
 - " éosino. ... 6
 - Lymphocytes 41
 - Monocytes 6
 - V.S. : 15/24
 - Urée : 0,50
 - Electrophorèse : Protides totaux 53 g o/oo
 - Albumine 32 g
 - Globulines 21 g
 - Paraprotéines : alpha-2 - bêta en proportion modérée.
 - Calcémie : 102 mg ; phosphorémie 35 mg.
 - Phosphatases alcalines : 4,1 U.G.
 - Test de Gros : 2,1.
- Urines : Protéine thermolabile 1,30 g o/oo.
Pas d'albumine vraie.

- Médullogramme : Les étalements montrent, par place, toutes les transitions possibles entre la moelle normale ou très faiblement infiltrée de plasmocytes et des plages uniquement constituées par des plasmocytes typiques.

- Biopsie du ganglion cervical : Les fragments sont envahis par une prolifération de cellules plasmocytaires ; les pièces sont nécrosées en majorité. On observe une sclérose hyaline périvasculaire. Ce tableau évoque celui que l'on trouve dans la maladie de Kahler.

- Recherche du sang dans les selles par la réaction de Weber-Meyer négative.

- Radiographies :

. Thorax : les lésions sont énormes, complexes, indescriptibles. Toutes les côtes sont truffées de lacunes de taille variable et présentent des déformations à type de nouures ou de renflements.

. Le parenchyme sous-jacent est le siège d'une hyalinose généralisée.

. Crâne : énorme lacune de la région pariétale.

. Colonne dorso-lombaire : tassement de L3 et L5.

. Bassin, membres : toutes les pièces osseuses sont littéralement criblées de trous.

Il faut noter l'extrême diffusion des lésions osseuses et leur importance d'une part, et la faible accélération de la vitesse de sédimentation d'autre part.

Evolution :

- Le 2 Janvier 1962, nous accompagnions Mr. P.. à la consultation du Pr. J. BERNARD pour avis thérapeutique. Le Maître nous a conseillé de continuer le traitement entrepris et a fait pratiquer à Saint-Louis un bilan humoral. Voici le résultat de l'immuno-électrophorèse des urines :

Présence de globulines dont la mobilité électrophorétique s'étend de la région des alpha-2 globulines à celle des bêta-2 globulines et dont la structure antigénique s'apparente à celle des gamma-globu-

lignes.

Conclusion : Protéine myélomateuse (Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence cette protéine myélomateuse dans le sérum du malade).

- Sous l'influence du traitement, l'état général du malade s'est progressivement amélioré, les douleurs ont disparu et il a pu recommencer à marcher avec des cannes. Mais il n'a jamais pu reprendre une activité même modérée et a été transféré dans le service d'hospice du Centre hospitalier où il est encore actuellement.

Ajoutons qu'à la suite d'une cure de cortancyl, le Docteur FUMERY avait mis Monsieur P... à l'ondoxan, qui semble avoir également contribué à l'amélioration que nous venons de mentionner, et auquel il fut associé, depuis Août 1962, le flacitran.

- Enfin, des examens récents (28-11-1962) montrent que les lésions osseuses se sont adoucies, et la V.S. est à 18/42. Le malade continue toujours à "trotter" avec des cannes, alors qu'il était grabataire à l'entrée dans le service.

o
o o

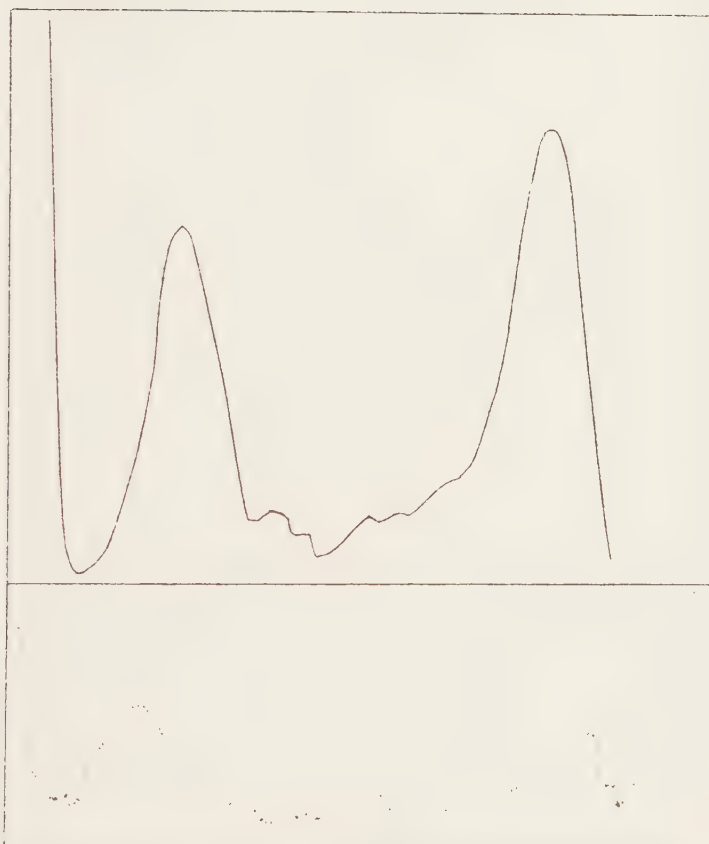
OBSERVATION N° 13
=====

Monsieur C... José, 71 ans.

Est un malade du service d'hospice du Centre hospitalier de Fontainebleau, que le Docteur Jacques FUMERY voit le 30/10/1962 pour une épistaxis droite. Devant le mauvais état général, la décoloration des conjonctives, la micro-poly-adénopathie sous-angulo-maxillaire, axillaire et inguinale, il demande une numération qui montre une anémie à 2.450.000 et une vitesse de sédimentation qui est à 142/145.

Antécédents :

- Hospitalisé le 10 Décembre 1958 dans le service du Docteur DEHELLY pour névrite, début d'arté-



OBSERVATION N° 13 : Gamma-myélome

Electrophorèse des protéines sériques : ———

(le 15-11-1962) et urinaires :

- Hématies minute: 270.000 ; leucocytes/minute
1.800.

- Volume des urines : 60 ml. en 3 heures.

Evolution :

Le malade est décédé brusquement le 2/12/1962.

C O N C L U S I O N

Les progrès des techniques ont bouleversé complètement le schéma initial des myélomes jadis étroitement limité à la maladie de Kahler. Ils conduisent maintenant à penser que les affections connues sous le nom de myélome multiple, myélome solitaire, myélomatose diffuse décalcifiante, myélome en nappe, cryptoleucoses et leucoses à plasmocytes, dysglobulinémie maligne hémorragipare, et maladie de Waldenström, sont des formes différentes d'une seule maladie, une néoplasie de système caractérisée par des lésions osseuses et rénales, des anomalies hématologiques, et un syndrome biologique caractéristiques, dont le groupement inconstant ou même rare permet de constater et de décrire des formes d'allures diverses. Ce polymorphisme apparent étant dû soit à la localisation initiale du processus, soit au stade d'évolution où est vu le malade, soit à la prédominance de l'atteinte de telle ou telle portion différenciée du système réticulo-endothélial, le trait d'union des différentes manifestations de la maladie est fourni par les données des examens biologiques.

Les désordres protéiques des myélomes se traduisent par une hyperprotidémie, une diminution des globulines normales, une baisse relative de l'albumine, et l'apparition de globulines anormales. Celles-ci sont représentées essentiellement par des gammaglobulines de mobilité électrophorétique variable le plus souvent, des bêta-2-A globulines, des α -globulines et des bêta-2-M globulines ou macroglobulines plus rarement, et accessoirement des globulines tellement anormales qu'elles ne trouvent pas de place dans le système de répartition normale des globulines

sériques : les cryoglobulines et les pyroglobulines. Ces substances sont secrétées par les cellules pathologiques que l'on peut mettre en évidence dans le sang, dans la moelle et dans les lésions histologiques. Les troubles humoraux constituent un élément fondamental de diagnostic des myélomes, mais, dans certains cas, ils peuvent passer au second plan et n'être révélés que par des techniques très spécialisées.

Le myélome est toujours une affection mortelle. La durée de l'évolution varie de quelques mois à quelques années, en moyenne de dix-huit mois à deux ans. Cette évolution est parfois suraiguë, presque foudroyante, entraînant le décès en quelques jours ; le plus souvent, elle est lente, progressive, se faisant par poussées successives entrecoupées de rémissions incomplètes. Elle est nettement plus rapide chez les sujets jeunes, et dans certaines formes cliniques telles que les leucoses à plasmocytes, les myélomes avec anémie importante, les formes avec atteinte viscérale prépondérante ou les formes azotémiques. Elle est fréquemment aggravée par des complications :

- coma azotémique, souvent imprévisible ;
- complications infectieuses, secondaires vraisemblablement à un déficit en gamma-globulines normales et, par conséquent, en anticorps ;
- réveil de foyers tuberculeux à évolution rapide ;
- complications psychiques.

Le traitement des myélomes est actuellement encore pratiquement sans effet sur l'évolution. Cependant, la variété de produits dont on dispose permet, malgré les risques que comporte leur utilisation, de soulager le malade presque toujours, et même, dans quelques cas, de lui donner des rémissions évolutives qui ont toutes les apparences de la guérison.

Il n'est pas interdit de penser que la recherche systématique du myélome permettrait de le diagnostiquer bien davantage, à un stade plus proche du

début évolutif et avec des perspectives thérapeutiques meilleures.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

L. RINET

Le Président
de la thèse,

J. BERNARD

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABOUMRAD (M.H.) - Contributions cliniques et étiopathogéniques sur la néphrite du myélome multiple. (Thèse de Paris, 1957).
- 2 - BERNARD (J.) et SELIGMANN (M.) - Myélome et dysglobulinémie. (Revue du Praticien, 1/6/1959, N° 16).
- 3 - BOUSSER (J.) - Myélome et leucémie. (Thèse de Paris, 1944).
- 4 - CHARVILLAT (L.) - Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéinémies. (A propos de 41 observations).- (Thèse de Lyon, 1955).
- 5 - CHEYNIER (L.A.A.) - Le traitement actuel du myélome multiple. (Thèse de Paris, 1955).
- 6 - CREYSEL (R.), FINE (J.M.) et MOREL (P.) - Etude biochimique de quelques formes atypiques de dysprotéinémies. (Rev. d'Hémat., 1959, p. 14, 238).
- 6b- DELBARRE (F.) - Le rein myélomateux. (Lucas-Championnière, pp. 1789-1792).
- 7 - DEPARIS (M.), MANIGAUD (G.), LEBORGNE (M.) et GUEDON (J.) - Plasmocytose maligne : deux cas réalisant des formes intermédiaires entre maladie de Kahler et leucose à plasmocytes. (Sém. des Hôp., 28-12-1960, N°60).

- 8 - DUBOIS (J.) - Myélomes multiples sans dysprotéinémie ni protéinurie. (Thèse de Clermont-Ferrand, 1959).
- 9 - ELIE (M.) - Eléments de diagnostic de la maladie de Kahler dans ses formes atypiques. (A propos de 7 observations).- (Thèse de Paris, 1961).
- 10 - FAUVERT (R.), HARTMANN (L.), MALLARME (J.) et BOIVIN (P.) - Renseignements fournis par l'étude quantitative et qualitative des protéines sériques au cours de 85 cas de maladie de Kahler. (Revue du Praticien, 1959, pp. 1749-1762).
- 11 - FINE (J.M.), CREYSSEL (R.) et MOREL (P.) - L'apport de l'électrophorèse en gel d'amidon à l'étude des constituants protéiques sériques au cours des dysprotéinémies. (Rev. d'Hém., 1959, pp. 14-71).
- 12 - GENIN (R. Cl.) - Contribution à l'étude du myélome multiple par quelques remarques tirées de l'observation d'un cas de réticulo-myélo-sarcome alpha-1, à évolution rapidement mortelle.- (Thèse Paris, 1955).
- 13 - GRABAR (P.), FAUVERT (R.), BURTIN (P.) et HARTMANN (L.) - Etude sur les protéines du myélome. L'analyse immuno-électrophorétique des sérums de trente malades.- (Rev. Fr. d'Et. Clin. et Biol. 1956, pp. 1-175).
- 14 - HEITZ (R.F.) - Contribution à l'étude des anomalies protéiques dans le myélome multiple. (Thèse Strasbourg, 1960).
- 15 - JACQUES (A.M.) - Les plasmocytomes solitaires du maxillaire supérieur et de l'os malaire. A propos d'une observation. Leur rapport avec la maladie de Kahler. (Thèse de Paris, 1957).
- 16 - KLEIN (J.) - Contribution à l'étude du myélome multiple. Sa fréquence hospitalière. Valeur diagnostique clinique de la formol-gel-réaction

et ses rapports avec les états de dysprotéinémie. (Thèse de Paris, 1959).

- 17 - LAMY (M.) et WILLK (J.) - Leucose à plasmocytes. (Rev. d'Hém. 1946, pp. 1, 22, 35).
- 18 - LE BESCOND (R.J.M.) - Contribution à l'étude des formes rénales de la maladie de Kähler. A propos d'une observation de coma urémique. (Thèse de Paris, 1958).
- 19 - LÉBOUC (R.) - Contribution à l'étude clinique et biologique du myélome multiple. (Thèse de Paris, 1956).
- 20 - LEIMANN (F.R.) - Etude de l'ulcère gastro-duodénal et des troubles digestifs de la maladie de Kähler ; à propos de deux observations de l'association ulcère et maladie de Kähler. (Thèse de Paris, 1961).
- 21 - LEMAIRE (A.) et MALLARME (J.) - Myélomes et leucémies à plasmocytes. (Sem. Hôp. Paris, 1942, pp. 17, 18).
- 22 - LEMPERRIERE (J.P., M.G.) - Contribution à l'étude des myélomes révélés par les localisations maxillaires. (Thèse de Paris, 1960).
- 23 - MALLARME (J.), FAUVERT (R.), HARTMANN (L.) et ORCEL (L.) - Etude clinique et hématologique de la maladie de Kähler (myélome multiple). - (Rev. Prat. N° 161, 1-6-1959, pp. 1721-1747).
- 24 - MARCHAL (G.) et MALLET (L.) - Considération sur les formes anatomo-cliniques du myélome multiple des os. (Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. 1944, N° 14, pp. 167).
- 25 - MARCHAL (G.) et MALLET (L.) - Les conceptions actuelles sur le myélome multiple des os. (Rev. Le Sang, 1950).
- 26 - MARCHAL (G.), MAHOUDAU (D.), DUHAMEL (G.) et

- DAUM (S.) - Myélome solitaire et cryptoleucose à plasmocytes. Transformation en réticulo-sarcome. (La Presse Médicale, 1954, N° 31, pp. 662-665).
- 27 - MAURY (P.) - Contribution à l'étude du myélome multiple : myélome simulant une anémie pernicieuse. Modes de début, six observations personnelles. (Thèse de Paris, 1960).
- 28 - MENEAU (Ph.) - Contribution à l'étude des dysprotéïnémies malignes; essai de classification à propos d'une observation difficile à classer. (Thèse de Paris, 1960).
- 29 - MIKOL (Cl.) et PAUPE (J.) - Exploration des perturbations protéiques du sérum. (Rev. du Prat., Tome XII, N° 13 bis).
- 30 - MONTERA (H.P. Marie de) - Les manifestations cérébrales du myélome multiple. (Thèse de Paris, 1958).
- 31 - OLMER (J.), MONGIN (M.) et MURATORE (R.) - Myélobes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines.- (Paris; Masson, 1961).
- 32 - PAQUET (E.) - L'aspect rhumatologique du myélome multiple. (Mémoire, Paris, 1953).
- 33 - PASTORE (J.J.A.) - Contribution à l'étude du myélome solitaire. (Thèse de Paris, 1957).
- 34 - PUPPONI (M., Mme née MINGUET) - De quelques aspects biologiques de la maladie de Kahlér ; la fiche réticulo-endothéliale au cours du myélome. (Thèse de Paris, 1958).
- 35 - SERRE (H.), CAZAL (P.), IZARN (P.) et JAFFIOL (C.) - Plasmocytome multiple à forme osseuse pure, sans dysprotéïnémie et sans protéinurie. (Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, pp.191-195).

- 36 - TRANCART (Ph. R.L.) - Localisation crânio-faciale de la maladie de Kahler. (Thèse de Paris, 1956).
 - 37 - LAYANI (F.), ASCHKENAZY, AMARY, JOLLY (P.) - Un cas de myélome type révélé par un syndrome d'urémie. (Rev. Rhum. 14, 1947).
 - 38 - MULLER (B.), BERTTOUZE (M.) - Les complications infectieuses pulmonaires au cours des myélomes. (Le Sang, 1953, 24, 257).
 - 39 - SOULIER (J.P.) - L'électrophorèse dans le myélome. (Le Sang, 21, 37, 1950).
 - 40 - WALDENSTROM (J.) - Macroglobulinémie. (Triangle, III, N° 7, 1959).
-

P L A N

	Page
I - Introduction.	19
II - Historique.	21
III - Etio-pathogénie.	25
IV - Fréquence - Age - Sexe	29
V - Etude clinique et radiologique.	31
1°- Mode de début.	31
2°- Le syndrome neurologique.	32
. Les douleurs	32
. Les paralysies	34
. Les manifestations cérébrales ..	34
3°- Le syndrome osseux.	37
. Manifestations cliniques	37
- Tuméfactions osseuses	37
- Fractures spontanées	37
- Déformations squelettiques .	38
. Signes radiologiques	38
4°- L'atteinte de l'état général	40
. Anémie	40
. Amaigrissement	40
. Asthénie	40
. Céphalées et insomnie	40
. Troubles digestifs	40
. Fièvre	41
5°- Les manifestations diverses	41
. Hémorragies	41
. Manifestations articulaires	42
. Manifestations cutanées	43
. Atteinte cardio-vasculaire	43
. Manifestations pleuro-pulmon. ..	44

. Manifestations gastro-intestin. . .	45
. Lésions glandulaires	47
. Atteinte des organes hémo-poïét. .	47
VI - Etude biologique	49
1°- Le syndrome hématologique	49
a)- Modifications des éléments figurés	
du sang	49
. Globules rouges	49
. Globules blancs	50
. Plaquettes	50
. Plasmocytose sanguine	50
. Plasmocytose "réactionnelle" . .	51
b)- Atteinte médullaire	51
. Plasmocytes	51
. Cellules plasmocytaires	52
. Autres éléments cellulaires . .	53
2°- Le syndrome humoral	54
a)- La vitesse de sédimentation	54
b)- L'analyse des protéines sériques .	54
. Dosage des protides totaux . . .	54
. Electrophorèse	55
. Ultracentrifugation	57
. Immuno-électrophorèse	57
. Autres désordres qualitatifs des	
protéines sériques	60
c)- Les réactions de floculation	61
d)- Lipidogramme et glucidogramme	63
e)- Autres modifications sériques	63
. Cholestérol	63
. Calcémie et phosphorémie	65
. Phosphatases	65
. Urée sanguine	65
3°- Le syndrome rénal	65
1- Azotémie	66
2- Protéinurie	66
. Protéinurie de Bence-Jones	67
- Electrophorèse	67
- Immuno-électrophorèse	68
. Albuminurie ordinaire	68
3- Autres altérations du fonctionnement	
rénal	69

• Culot urinaire	69
• Epreuves fonctionnelles rénales	69
4- Pathogénie des lésions rénales ...	69
• Théorie toxique	71
• Théorie mécanique	71
• Théorie métabolique	71
5- Evolution du syndrome rénal	72
6- Formes cliniques du syndrome rénal	72
• Forme urémique	72
• Forme albuminurique	72
• Forme oedémateuse	72
• Forme hématurique	73
4°- Etude comparée des paraprotéines séri- que et urinaire	74
VII - Histopathologie	77
1°- Les tuméfactions osseuses	77
2°- Les lésions cérébrales	77
3°- Les lésions des organes hématopoiét. ..	78
4°- Le rein myélomateux	78
VIII - Formes cliniques	81
1°- Maladie de Kahler	81
2°- Myélome solitaire	81
3°- Myélomatose diffuse décalcifiante ...	83
4°- Myélome en nappe	84
5-6°- Cryptoleucose et leucose à plasmoc. ..	84
7°- Dysglobulinémie maligne hémorragipare ..	85
8°- Syndrome de Waldenström	85
IX - Diagnostic différentiel	89
1°- Affections osseuses	89
• Ostéomalacie	89
• Ostéose parathyroïdienne de Recklinghausen	90
• Ostéite déformante hypertrophique de Paget	91
• Maladie de Hand-Schüller-Christian. ..	92
• Syndrome d'Albright	92
• Cancers osseux	93
- Cancers multiples des os.	
- Métastases osseuses de cancers viscéraux.	
• Tuberculose osseuse	93
• Tumeurs à myéloplaxes	93

2°- Dysglobulinémies	94
a)- Affections non malignes	94
- Maladies du collagène	94
- Ostéomalacie	94
- Syndrome de Looser-Debray-Milkman	94
- Néphrose	94
- Cirrhose du foie	94
b)- Affections malignes	94
- Leucoses	94
- Lymphosarcomes	94
- Epithéliomes	94
- Réticuloses malignes	94
X - Diagnostic positif	94
. Signes d'orientation	
. Signes de certitude.	
XI - Traitement	97
1°- Chirurgie	97
2°- Antimitotiques	97
- Radiations	97
- Chimiothérapie	98
3°- Hormones	101
4°- Médication de reconstitution	103
5°- Antibiotiques	103
6°- Traitement des manifestations céré-	
brales	103
7°- Schéma thérapeutique	104
XII - Observations	105
XIII - Conclusion	143
XIV - Bibliographie	147
XV - Plan	153
